



*Facultad de Medicina*  
*Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y*  
*Microbiología*

*PROGRAMA DE DOCTORADO DE*  
*EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA*

**TESIS DOCTORAL**  
VIRGINIA ARROYO NEBREDÁ

INFLUENCIA DE LOS FACTORES AMBIENTALES EN  
VARIABLES ADVERSAS AL NACIMIENTO EN ESPAÑA

**Directores**  
CRISTINA LINARES GIL  
JULIO DÍAZ JIMÉNEZ

- MADRID 2020 -

A mis padres, hermano y amig@s, por estar ahí, porque con su apoyo incondicional esta tesis doctoral ha sido posible.

A Cristina y a Julio, por haber confiado en mí y por haber hecho posible que esta tesis doctoral hoy sea toda una realidad.

A Sophie y a Marie, por su confianza y por haberme empoderado.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecer esta tesis doctoral primeramente a mis directores de tesis, Julio Díaz Jiménez y Cristina Linares Gil, porque sin ellos la presente tesis doctoral no hubiese sido posible. Ellos me introdujeron en el mundo de la Salud Ambiental, confiaron en mí, trabajamos mano a mano e hicimos posible el trabajo que hoy se presenta.

Agradecerle también a mi tutor de tesis doctoral, Fernando Rodríguez Artalejo, por brindarme la oportunidad de realizar la presente tesis doctoral en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Madrid. Por su siempre muy buena disposición tanto por parte de Fernando como por parte de todos los miembros del Departamento, así como del personal de apoyo de Administración y Servicios, del personal de la delegación de la Escuela de Doctorado de la Facultad de Medicina y del personal de la Escuela de Doctorado de la Universidad Autónoma de Madrid.

A mi familia y amig@s. Por suerte para mí son muchos y muy variados, y aunque esto hace que sea misión imposible el poder nombrarlos aquí a tod@s ellos, ello no impedirá el que les vaya dando las gracias uno por uno a medida que nos vayamos reencontrando. Porque siempre han estado ahí, y porque con su apoyo, acompañamiento incondicional e infinita comprensión, han hecho de todos y cada uno de los momentos de esta tesis, unos muy buenos momentos en los que siempre poder ver el vaso medio lleno.

Por todo y mucho más, muchísimas gracias a tod@s y cada un@ de vosotr@s.

Índice general

---



<b>1. Resumen de Tesis Doctoral.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. La importancia del núcleo urbano. ....</b>	<b>6</b>
2.1.1. <i>Principales contaminantes. ....</i>	<i>8</i>
2.1.2. <i>Límites legales. ....</i>	<i>11</i>
<b>2.2. La importancia de la mujer embarazada. ....</b>	<b>15</b>
2.2.1. <i>Principales resultados adversos al nacimiento. ....</i>	<i>15</i>
2.2.2. <i>Posibles mecanismos biológicos. ....</i>	<i>18</i>
<b>2.3. La importancia de las series temporales.....</b>	<b>23</b>
<b>3. Justificación del trabajo.....</b>	<b>25</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>28</b>
<b>5. Material y métodos y resultados.....</b>	<b>30</b>
<b>5.1. Impacto de la contaminación y temperatura sobre variables adversas al nacimiento: Madrid, 2001-2009.....</b>	<b>31</b>
<b>5.2. Efecto de los factores ambientales sobre el bajo peso al nacer en nacidos no-prematuros: un análisis de series temporales.....</b>	<b>44</b>
<b>5.3. Impacto de la contaminación atmosférica en España sobre el bajo peso al nacer: un estudio a nivel nacional.....</b>	<b>57</b>
<b>5.4. Parto prematuro en España: análisis del impacto de la contaminación atmosférica con metodología de series temporales.....</b>	<b>79</b>
<b>6. Discusión.....</b>	<b>100</b>
<b>6.1. Estadísticos descriptivos.....</b>	<b>102</b>
6.1.1. <i>Variables ambientales: contaminación química (<math>PM_{2.5}</math>, <math>PM_{10}</math>, <math>NO_2</math> y <math>O_3</math>), acústica (<math>Leq</math> día y <math>Leq</math> noche) y temperatura (<math>T_{máx}</math> y <math>T_{min}/T_{calor}</math> y <math>T_{frio}</math>). ....</i>	<i>102</i>
6.1.2. <i>Variables adversas al nacimiento: bajo peso al nacer (BPN), parto prematuro (PP) y mortalidad fetal tardía (MFT).....</i>	<i>103</i>
6.1.2.1. <i>Bajo peso al nacer (BPN). ....</i>	<i>103</i>
6.1.2.2. <i>Parto prematuro (PP). ....</i>	<i>104</i>
6.1.2.3. <i>Mortalidad fetal tardía (MFT).....</i>	<i>105</i>
<b>6.2. Impacto de los contaminantes químicos, la contaminación acústica y la temperatura en el bajo peso al nacer (BPN).....</b>	<b>106</b>
6.2.1. <i><math>PM_{10}</math> y <math>PM_{2.5}</math>.....</i>	<i>106</i>
6.2.1.1. <i>Efectos encontrados para el BPN. ....</i>	<i>106</i>
6.2.1.2. <i>Posibles mecanismos biológicos para el BPN.....</i>	<i>107</i>
6.2.2. <i><math>NO_2</math>.....</i>	<i>108</i>

6.2.2.1.	<i>Efectos encontrados para el BPN.</i>	108
6.2.2.2.	<i>Posibles mecanismos biológicos para el BPN.</i>	109
6.2.3.	<i>O<sub>3</sub>.</i>	110
6.2.3.1.	<i>Efectos encontrados para el BPN.</i>	110
6.2.3.2.	<i>Posibles mecanismos biológicos para el BPN.</i>	111
6.2.4.	<i>Ruido.</i>	111
6.2.4.1.	<i>Efectos encontrados para el BPN.</i>	111
6.2.4.2.	<i>Posibles mecanismos biológicos para el BPN.</i>	112
6.2.5.	<i>Temperatura</i>	113
6.2.5.1.	<i>Efectos encontrados para el BPN.</i>	113
6.2.5.2.	<i>Posibles mecanismos biológicos para el BPN.</i>	113
6.2.6.	<i>Riesgos relativos, riesgos atribuibles poblacionales y metaanálisis para el BPN.</i>	114
<b>6.3.</b>	<b>Impacto de los contaminantes químicos, la contaminación acústica y la temperatura en el parto prematuro (PP).</b>	117
6.3.1.	<i>PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>.</i>	117
6.3.1.1.	<i>Efectos encontrados para el PP.</i>	117
6.3.1.2.	<i>Posibles mecanismos biológicos para el PP.</i>	118
6.3.2.	<i>NO<sub>2</sub>.</i>	119
6.3.2.1.	<i>Efectos encontrados para el PP.</i>	119
6.3.2.2.	<i>Posibles mecanismos biológicos para el PP.</i>	120
6.3.3.	<i>O<sub>3</sub>.</i>	121
6.3.3.1.	<i>Efectos encontrados para el PP.</i>	121
6.3.3.2.	<i>Posibles mecanismos biológicos para el PP.</i>	121
6.3.4.	<i>Ruido.</i>	122
6.3.4.1.	<i>Efectos encontrados para el PP.</i>	122
6.3.4.2.	<i>Posibles mecanismos biológicos para el PP.</i>	123
6.3.5.	<i>Temperatura.</i>	123
6.3.5.1.	<i>Efectos encontrados para el PP.</i>	123
6.3.5.2.	<i>Posibles mecanismos biológicos para el PP.</i>	124
6.3.6.	<i>Riesgos relativos, riesgos atribuibles poblacionales y metaanálisis para el PP.</i>	124
<b>6.4.</b>	<b>Impacto de los contaminantes químicos, la contaminación acústica y la temperatura en la mortalidad fetal tardía (MFT).</b>	126
6.4.1.	<i>PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub> y NO<sub>2</sub>.</i>	126

6.4.1.1. <i>Efectos encontrados y posibles mecanismos biológicos para la MFT. ..</i>	126
6.4.2. <i>O<sub>3</sub>.....</i>	127
6.4.2.1. <i>Efectos encontrados y posibles mecanismos biológicos para la MFT. ..</i>	127
6.4.3. <i>Ruido. ....</i>	127
6.4.3.1. <i>Efectos encontrados y posibles mecanismos biológicos para la MFT. ..</i>	127
6.4.4. <i>Temperatura. ....</i>	128
6.4.4.1. <i>Efectos encontrados y posibles mecanismos biológicos para la MFT. ..</i>	128
6.4.5. <i>Riesgos relativos y riesgos atribuibles poblacionales para la MFT. ....</i>	129
<b>6.5. Fortalezas y debilidades. ....</b>	<b>130</b>
<b>6.6. Implicaciones para la Salud Pública. ....</b>	<b>133</b>
<b>7. Futuras líneas de investigación.....</b>	<b>136</b>
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>138</b>
<b>9. Bibliografía.....</b>	<b>141</b>
<b>10. Anexos.....</b>	<b>167</b>
<b>10.1. Comunicaciones presentadas a congresos.....</b>	<b>168</b>
<b>10.2. Artículos publicados. ....</b>	<b>172</b>

## 1. Resumen de Tesis Doctoral

## ANTECEDENTES/OBJETIVO

Existe una consistente evidencia científica del gran impacto en salud que la contaminación atmosférica (tanto química como física) y la temperatura del aire ejerce sobre las poblaciones. Siendo las poblaciones asentadas en núcleos urbanos las que más se ven afectadas, por ser el origen antropogénico y en concreto el tráfico rodado su principal fuente de emisión que contribuye a su vez a promover el cambio climático. Determinados sectores de la población, entre los que se encuentra la mujer embarazada y el feto en desarrollo, son más susceptibles al efecto de las mismas pudiendo desencadenar en el caso específico de éstas resultados adversos al nacimiento como son el bajo peso al nacer (BPN) (<2500 gramos), el parto prematuro (PP) (< 37 semanas de gestación) y la mortalidad fetal tardía (MFT) (< 24 horas de vida). Resultados adversos al nacimiento que son causa fundamental de morbi-mortalidad perinatal con un importante impacto a nivel salud, social y económico a corto y largo plazo. Sin embargo, a pesar de su gran trascendencia es escasa y heterogénea la evidencia que se tiene en torno a este ámbito de investigación, tanto a nivel local o como a nivel nacional, y de sus posibles vías de actuación.

Por lo tanto este trabajo ha buscado analizar la influencia de la contaminación del aire ( $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$ ,  $NO_2$  y  $O_3$ ), los niveles de ruido y la temperatura en el BPN, PP y MFT, que se han establecido en el municipio de Madrid y a nivel nacional durante el periodo 2001-2009. Extendiéndose a su vez a los partos de BPN no-prematuros. Además de cuantificar los riesgos relativos (RR) y el riesgo atribuible poblacional (RAP) de las concentraciones de contaminantes en los partos de BPN y PP en el municipio de Madrid y en España, con la identificación de posibles ventanas de susceptibilidad a lo largo del embarazo y aportando su posible justificación biológica.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

A nivel del municipio de Madrid se realizó un estudio ecológico-longitudinal de series temporales para evaluar el impacto de los promedios semanales de la concentración media diaria de  $PM_{2.5}$ ,  $NO_2$  y  $O_3$  ( $\mu g/m^3$ ), de los niveles de ruido medio diurno (Leq diurno) y nocturno (Leq noche) (dBA) y de la temperatura máxima y mínima diaria ( $^{\circ}C$ ), en el número de nacimientos de BPN (CIE-10: P07.0-P07.1), PP (CIE-10: P07.2-P07.3) y MFT durante el periodo 2001-2009. Extendiéndose el estudio, además de a los partos no-prematuros que tuvieron BPN (peso inferior a 2500 gramos), a aquellos partos no-prematuros cuyo peso al nacer estuvo comprendido entre 1500 y 2500 gramos, los denominados partos con muy bajo peso al nacer (MBPN), y a aquellos partos no-prematuros cuyo peso al nacer fue inferior a 1500 gramos, los denominados extremadamente bajo peso al nacer (EBPN).

Se crearon hasta 37 retardos de las variables ambientales y de las variables resultado adverso al nacimiento, con respecto a la fecha de nacimiento, y se realizaron las funciones de correlación cruzada (FCC) para identificar los retardos explicativos. La estimación de RR y RAP se llevó a cabo utilizando modelos lineales generalizados con link Poisson en los que se controló por la tendencia lineal, la estacionalidad y el carácter autorregresivo de la propia serie. En el caso concreto del estudio realizado en el BPN en no-prematuros, la variable temperatura se introdujo modelizada en dos ramas: una como variable calor en la que se ajustó la

temperatura máxima a un máximo diario de 34°C, y la otra como variable frío en la que se ajustó la temperatura mínima a un mínimo de -2°C.

A nivel nacional en un total de 46 capitales de provincia<sup>1</sup> se realizaron estudios ecológico-longitudinales de series temporales para evaluar el impacto de los promedios semanales de la concentración media diaria de PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub> (µg/m<sup>3</sup>) en el número de nacimientos de BPN (CIE-10: P07.0-P07.1) y PP (CIE-10: P07.2-P07.3) durante el periodo 2001-2009. Igualmente se realizó la estimación de los RR y RAP utilizando modelos lineares generalizados con link Poisson, controlando la tendencia, la estacionalidad, la naturaleza autorregresiva de la propia serie, el ruido y la influencia de la temperatura en periodos de ola de calor y/o frío. Se realizó un metaanálisis para estimar el RR y RAP a nivel global, tanto para el BPN como para el PP, en función del RR obtenido para cada una de las capitales de provincia.

## RESULTADOS

A nivel del municipio de Madrid se observó que el Leq diurno tiene impacto en el BPN: al inicio de la gestación RR: 1.033 (IC95%: 1.027, 1.040), en el segundo trimestre RR: 1.044 (IC95%: 1.037, 1.052) y en la misma semana del parto con un RR: 1.014 (IC95%: 1.008, 1.023). El NO<sub>2</sub> y la temperatura máxima también tuvieron impacto en el BPN en el segundo trimestre RR: 1.011 (IC95%: 1.007, 1.014) y RR: 1.014 (IC95%: 1.011, 1.017) para el NO<sub>2</sub> y RR: 1.003 (IC95%: 1.002, 1.004) para la temperatura máxima. En el caso del PP se vio impacto del: Leq diurno en el segundo trimestre RR: 1.031 (IC95%: 1.024, 1.039); Leq noche en la semana antes del parto RR: 1.020 (IC95%: 1.012, 1.028), y PM<sub>2.5</sub> en el tercer trimestre RR: 1.026 (IC95%: 1.018, 1.034). En el caso de MFT, se observaron impactos en el tercer trimestre tanto para las PM<sub>2.5</sub> RR: 1.115 (IC95%: 1.103, 1.126) como para temperatura mínima RR: 1.037 (IC95%: 1.035, 1.039) y en el segundo trimestre para la temperatura máxima RR: 1.012 (IC95%: 1.010). El O<sub>3</sub> fue significativo en el primer trimestre para BPN y PP, RR: 1.005 (IC95%: 1.001, 1.008) y RR: 1.011 (IC95%: 1.007, 1.014), respectivamente; y en el segundo trimestre para MFT, RR: 1.155 (IC95%: 1.147, 1.163).

Durante el periodo de estudio se produjeron un total de 298,705 nacimientos en Madrid, de los cuales 3,290 partos fueron de BPN. De estos últimos 1,492 fueron no-prematuros. El PM<sub>2.5</sub> fue el único contaminante que mostró una asociación con las tres variables de BPN en los nacimientos no-prematuros. Esta asociación se produjo alrededor del tercer mes de gestación para BPN (lag 23) y MBPN (lag 25), RR: 1.01 (IC95%: 1.00, 1.03) y RR: 1.01 (IC95%: 1.00, 1.03) respectivamente; y alrededor del octavo mes de gestación para el caso de EBPN (lag 6), RR: 1.03 (IC95%: 1.00, 1.06). El Leq diurno tuvo impacto en el BPN en el retraso cero, es decir, en la semana misma del parto con un RR: 1.09 (IC90%: 0.99, 1.19).

El RR para toda España es de 1.104 (IC95%: 1.072, 1.138) para la asociación entre BPN y PM<sub>10</sub>, y 1.091 (IC95%: 1.059, 1.124) para la asociación entre NO<sub>2</sub> y BPN. Nuestros resultados sugieren que hasta el 5.0% de los nacimientos con BPN en el caso de las PM<sub>10</sub>, y el 8.0%, en el caso del NO<sub>2</sub>, se podrían haber evitado con una reducción de 10 µg/m<sup>3</sup> en las concentraciones de dichos contaminantes.

<sup>1</sup> En el caso concreto de Madrid los datos fueron los correspondientes al área metropolitana del municipio, puesto que a nivel de municipio se disponía también de la información a tiempo real de la variable ruido, que fue a su vez variable control.

Del mismo modo, para toda España, el RR global de PP debido al impacto de las PM<sub>10</sub> fue de 1.071 (IC95%: 1.049, 1.093) y de 1.150 (IC95%: 1.084, 1.220) para el NO<sub>2</sub>. Sin haberse detectado asociación con el O<sub>3</sub>. Por lo tanto, con una disminución de 10 µg/m<sup>3</sup> en las concentraciones de PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub>, se podían haber evitado respectivamente alrededor de un 12.5% y un 4.5% de nacimientos prematuros.

## CONCLUSIONES

Las concentraciones de PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, el ruido y la temperatura, influyen en el promedio semanal de nacidos con BPN y BPN en no-prematuros, PP y MFT en el municipio de Madrid en el periodo de análisis. Destacándose el impacto de estas variables sobre los meses centrales de gestación y el impacto que durante todo el embarazo ejerce el ruido diurno en el BPN.

A nivel nacional el impacto de los resultados obtenidos a lo largo de los 9 años de estudio ha sido en el BPN de 6,105 casos atribuibles a las PM<sub>10</sub> y hasta 9,385 casos atribuibles al NO<sub>2</sub>, y en el caso del PP de 15,860 casos atribuibles a las PM<sub>10</sub> y 5,731 casos atribuibles al NO<sub>2</sub>, con lo que alrededor del 13.0% del total de nacimientos con BPN y el 17.0% del total de nacimientos con PP que se dieron a nivel nacional -o lo que es lo mismo alrededor del 1.0% y del 1.7% del total de nacimientos respectivamente a nivel nacional-, se podrían haber evitado con la disminución en 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de dichos contaminantes.

Por todo ello se concluye que la exposición a los factores ambientales analizados, debe controlarse en miras de reducir la morbi-mortalidad perinatal, con la adopción de medidas de Salud Pública, con la realización de Planes integrados y la toma de medidas de tipo estructural que tengan como objetivo principal el disminuir el número de vehículos en las ciudades, reduciendo así el riesgo de exposición de la mujer embarazada a la contaminación del aire y con ello el posible número de nacimientos con BPN y PP que se dan en España. Al igual que es importante la adopción de medidas a nivel individual, como lo son el limitar la exposición a niveles elevados de contaminación ambiental y de ruido durante las últimas semanas del embarazo y la exposición a temperaturas extremas de calor y frío, puesto que pueden resultar de utilidad en la consecución de la disminución del número de nacimientos con BPN y PP, y por consiguiente en la MFT.

## 2. Introducción



## 2.1. La importancia del núcleo urbano.

En la actualidad, el número de personas que vive en núcleos urbanos supera al que lo hace en regiones rurales. Es un hecho que se da por primera vez en la Historia de la humanidad e implica que un 55% del total de la población mundial reside en áreas urbanas, con una previsión para el año 2050 de que dicho porcentaje se eleve en un 13%, llegándose a alcanzar los dos tercios de población mundial viviendo en núcleos urbanos (ONU 2019). Así mismo, en Europa, a pesar del estancamiento demográfico en el que se encuentra inmersa, la situación se está viviendo con la misma dinámica al alza, siendo precisamente este continente uno de los más urbanizados a nivel mundial (ONU 2019). Proyectándose una situación similar para España, país en el cual se prevé que en pocos años el 70% de la población nacional viva en las grandes ciudades.

Así pues, queda demostrado a día de hoy que las ciudades siguen siendo el motor económico de las sociedades modernas en las que vivimos, y como tal, los puntos geográficos de encuentro en los que las poblaciones tienden a concentrarse en busca de un bienestar mayor, no por ello exento de riesgos. Ya en la Revolución Industrial, en el ocaso del siglo XVIII, tuvo lugar el flujo migratorio del campo a la ciudad, poniéndose de manifiesto por primera vez en la historia uno de los mayores riesgos a los que las poblaciones urbanas se han visto expuestas de manera histórica, la contaminación atmosférica. La Gran Niebla negra que cubrió Londres durante el mes de diciembre de 1952 se llevó consigo a más de mil personas (Logan 1956), lo que supuso un aumento drástico de las tasas medias de mortalidad de la ciudad, llegándosele a atribuir hasta 4,000 muertes prematuras.

Cierto es, que desde aquel entonces numerosos han sido los esfuerzos realizados por mejorar la calidad del aire de las ciudades y por conseguir ponderar las consecuencias en salud que dicha contaminación atmosférica urbana acarrea en la población que en ellas habita. Claros ejemplos de ello son la puesta en marcha de planes y guías de calidad del aire tanto a nivel internacional (Lodge 1988; WHO 2016a, 2016b), europeo (Commission 2014a, 2014b), así como a nivel nacional-regional, siendo el último Plan aprobado en materia de contaminación en España el Plan Nacional de Calidad del AIRE 2017-2019 (Plan AIRE II) (MAGRAMA 2019), sucesor del Plan anterior 2013-2016, Plan AIRE I (MAGRAMA 2013). Por otro lado, también han sido numerosas las investigaciones y estudios epidemiológicos puestos en marcha en materia de contaminación atmosférica, destacándose los proyectos NMMAPS (“National Morbidity, Mortality and Air Pollution Study”) con las 90 ciudades estadounidenses de mayor población, APHEA, APHEA2 y APHEA3 (“Air Pollution and Health: a European Approach”) con la participación de ciudades europeas, y EMECAS (“Estudio Multicéntrico Español de Contaminación Atmosférica y Salud”) realizado en 14 ciudades españolas. Y aunque muchos han sido los logros conseguidos, sigue siendo de momento todo ello insuficiente, ya no sólo por seguir siendo el origen antropogénico de dicha contaminación química atmosférica su fuente principal de emisión (Querol et al. 2012; WHO 2016a), sino porque a día de hoy a nivel mundial 7 millones de muertes prematuras cada año son atribuidas a la contaminación atmosférica química, tanto del exterior como del interior de los hogares (WHO 2018a), lo que supone un impacto desde el punto de vista económico del 6.2% de la riqueza del planeta, superándose la cifra de 3.7 billones de euros al año (Cohen et al. 2017). Y aunque según el último informe de la Agencia Europea de Medio Ambiente (AEMA), en la Unión Europea de los 28 (UE-28) y a nivel nacional, la cifra total de muertes prematuras en 2016 a causa de la contaminación del aire se ha visto disminuida en 27,400 y 4,300 casos respectivamente (EEA

2019), sigue siendo muy elevado el cómputo de muertes totales debidas a la contaminación, habiéndose asignado 456,000 muertes prematuras en los países comunitarios y 34,300 muertes prematuras a nivel nacional.

Señalar así mismo que la contaminación química atmosférica, además de ser un problema en sí mismo, es un problema también por las consecuencias que de ella se derivan, siendo el cambio climático y las alteraciones de las temperaturas ambientales por el llamado efecto invernadero inducido<sup>2</sup> una de las más características (IPCC 2018; Ripple, Wolf, and Newsome 2019; Treut et al. 2007). Así pues, según datos del Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC) se estima que debido a las actividades de carácter antropogénico la temperatura media ha aumentado a nivel mundial, con respecto a los niveles preindustriales, en torno a 1.0°C (con un rango probable de 0.8°C a 1.2°C). Por lo que es muy probable que el calentamiento global, si se continúan aumentando las temperaturas al ritmo actual, llegue a ser de un aumento de 1.5°C entre los años 2030 y 2052 (IPCC 2018), y de entre 1.8°C y 4.0°C para 2100, lo que supondrá un aumento de más de 2°C de la temperatura media desde la era preindustrial, con sus respectivas consecuencias (IPCC 2014).

Por otro lado, el problema de la contaminación atmosférica no sólo es que sea un riesgo para la salud en cuanto a contaminación química y cambio climático respecta, sino que también lo es en relación a otros tipos de contaminación. En la Ley 34/2007, 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera a la contaminación atmosférica se define como: “La presencia en la atmósfera de materias, sustancias o formas de energía que impliquen molestia grave, riesgo o daño para la seguridad o la salud de las personas, el medio ambiente y demás bienes de cualquier naturaleza” (BOE 2007). Por lo que quedan incluidos en dicha definición, tanto la contaminación atmosférica química clásica (de la cual se ha estado hablando hasta ahora), así como la contaminación atmosférica física (el ruido principalmente), la contaminación biológica (virus, bacterias, esporas de hongos y pólenes) y las radiaciones ionizantes y no ionizantes, entre otras.

Es por ello, que desde hace unas décadas la contaminación acústica se encuentra también en el punto de mira de nuevas guías y planes (WHO 2000, 2009, 2017, 2018b), ya no sólo porque comparte con la contaminación química una de sus mayores fuentes de emisión en el tráfico rodado (Tobías, Recio, et al. 2015), sino porque en la actualidad se tiene constancia de que al menos en la Unión Europea (UE) 100 millones de personas están afectadas por el ruido del tráfico, lo que ha supuesto una pérdida de 1.6 millones de años de vida saludable (WHO 2017). De hecho, numerosos están siendo los estudios y proyectos que tienen al ruido del tráfico como agente, destacando entre ellos el proyecto HEARTS (“Health Effects And Risks of Transport Systems”) de la OMS que promueve políticas de transporte más saludables a través de herramientas que apoyan la integración de las evaluaciones de impactos sobre la salud en los procesos de toma de decisiones, y el proyecto HEAVEN (“Healthier Environment through Abatement of Vehicle Emission and Noise”). Así como los proyectos promovidos por la Comisión Europea CALM Network (CALM I: “Community Noise Research Strategy Plan” y CALM II: “Coordination of European Research for Advanced Transport Noise Mitigation”).

---

<sup>2</sup> Aquel que se produce como consecuencia de la alteración de la composición normal de los gases de efecto invernadero propios de la atmósfera y que es producido por las emisiones de origen antropogénico, siendo el CO uno de los gases que más contribuye en dicho efecto.

Finalmente añadir que la adquisición en las ciudades de nuevas dinámicas urbanas, como lo es el traslado del domicilio habitual a áreas de menor densidad poblacional alejadas del centro de las ciudades (Cárdenas 2008; European Commission 2006), complica la situación actual, puesto que esto supone un aumento de la utilización del transporte rodado privado (Sespas 2008), que es la principal fuente de emisión en las ciudades de contaminación atmosférica tanto química como física (OSE 2016; Tobías, Recio, et al. 2015), así como de los gases que contribuyen al efecto invernadero (IPCC 2014).

### 2.1.1. Principales contaminantes.

De este modo en Europa, tras haberse desarrollado en las últimas décadas un amplio abanico de medidas e instrumentos legales, la emisión de muchos contaminantes atmosféricos se ha logrado disminuir de forma considerable, y con ello también, una parte importante de la contribución que dichos núcleos urbanos suponen en la consecución del efecto invernadero (EEA 2019). Así pues, la evaluación periódica que se lleva a cabo en España sobre la contaminación atmosférica pone de manifiesto que se mantiene la calidad del aire en cuanto a concentración de contaminantes dióxido de sulfuro ( $\text{SO}_2$ ), monóxido de carbono ( $\text{CO}$ ), plomo ( $\text{Pb}$ ) y benceno ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) se refiere, existiendo todavía niveles de contaminación atmosférica que sobrepasan los límites legales (valor límite<sup>3</sup>) en los contaminantes químicos estudiados en el presente trabajo: material particulado (PM), dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) y ozono ( $\text{O}_3$ ) (MAGRAMA 2017).

- Material particulado (PM): son una mezcla heterogénea y compleja de sustancias orgánicas e inorgánicas de composición química muy variable pudiendo ser tanto sólidas como líquidas, y de origen natural como antropogénico.

En función de su tamaño se dividen en partículas con un diámetro aerodinámico menor a 10 micras ( $\text{PM}_{10}$ ), menor a 2.5 micras ( $\text{PM}_{2.5}$ ) y menor a 0.1 micras ( $\text{PM}_{0.1}$ ), las llamadas partículas ultrafinas. Además, debido a su pequeño tamaño, las PM pueden permanecer más tiempo en el aire, prolongando esto sus efectos y favoreciendo a su vez el que puedan ser transportadas por el viento cuando están en su estado de suspensión, siendo de este modo tanto un problema las partículas que se generan a nivel local, como aquellas que se han producido en regiones vecinas y que son transportadas por el viento.

Y en función de su fuente de origen puede ser material particulado primario<sup>4</sup> que es el que se emite directamente a la atmósfera de manera natural (intrusión de polvo –en el caso de España de polvo africano principalmente (Díaz et al. 2017)–, partículas del suelo, partículas salinas marinas, partículas de combustión de biomasa procedente en gran medida de incendios forestales (Linares et al. 2017), pólenes,...) perteneciendo a dicho material primario principalmente las  $\text{PM}_{10}$ ; o material particulado secundario<sup>5</sup>, que es aquel que se emite de forma directa como consecuencia de la actividad del hombre y que en ambientes urbanos se asocia sobre

<sup>3</sup> Valor límite: nivel fijado con arreglo a conocimientos científicos con el fin de evitar, prevenir o reducir los efectos nocivos para la salud humana y el medio ambiente, que debe alcanzarse en un período determinado y no superarse una vez alcanzado.

<sup>4</sup> Sustancias vertidas directamente a la atmósfera de manera natural.

<sup>5</sup> Sustancias que se producen como consecuencia de las transformaciones, reacciones químicas y fotoquímicas que sufren los contaminantes primarios en el seno de la atmósfera. Originan la contaminación fotoquímica, la acidificación del medio y la disminución de la capa de ozono.

todo a las partículas  $PM_{2.5}$  y ultrafinas provenientes del tráfico rodado y de la circulación de vehículos (incluyéndose tanto las emisiones de combustión del motor como el desgaste de frenos y neumáticos, y siendo el origen aproximadamente del 61% de las  $PM_{10}$  y del 55% de las  $PM_{2.5}$ , del PM de la atmósfera urbana (Ayuntamiento de Madrid 2017)), de otros procesos de combustión (en especial industriales, pero también los relacionados con la calefacción de edificios y viviendas), de otras fuentes de emisión industriales y de la construcción.

Pudiéndose formar así mismo en la atmósfera material particulado de forma secundaria como resultado de reacciones químicas a partir de gases precursores - dióxido de sulfuro ( $SO_2$ ), óxidos de nitrógeno ( $NO_x$ ), amoníaco ( $NH_3$ ) y componentes orgánicos volátiles (COVs) principalmente- y cuyo grueso está formado por las partículas  $PM_{2.5}$  y ultrafinas.

- Dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ): los óxidos de nitrógeno ( $NO_x$ ) son un contaminante químico gaseoso primario que engloban tanto al monóxido de nitrógeno (NO) como al dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ), y cuya formación se debe a la oxidación que sufre el nitrógeno atmosférico ( $N_2$ ) –que es el principal componente del aire- a altas temperaturas.

Se emiten a la atmósfera principalmente en los procesos de quema de combustible a altas temperaturas que se llevan a cabo en relación con el tráfico rodado -en especial vehículos privados con motor tipo diésel (Prieto et al. 2014) y siendo casi del 70% el  $NO_2$  que procede del mismo en las ciudades (Querol et al. 2014)- y con el transporte en general, así como en instalaciones industriales de alta temperatura y de generación eléctrica. Estos focos antropogénicos emiten generalmente NO y  $NO_2$ , como contaminantes primarios, oxidándose rápidamente el NO para generar  $NO_2$  secundario.

Por otra parte, los  $NO_x$  contribuyen igualmente de forma secundaria a la formación de partículas inorgánicas -por ser precursores del ácido nítrico ( $HNO_3$ ) y por tanto del nitrato ( $NO_3$ ) en partículas-, y actuar también como precursores de la formación de ozono ( $O_3$ ) y de otros contaminantes fotoquímicos por ejemplo al reaccionar con los compuestos orgánicos volátiles (COVs). Así como también pueden dar lugar a la formación de partículas en suspensión secundarias menores a 2.5 micras ( $PM_{2.5}$ ).

- Ozono ( $O_3$ ): es un gas que en cotas altas de la atmósfera –estratosfera- tiene un efecto positivo por proteger de la radiación ultravioleta, pero que en cotas inferiores que se encuentran en contacto con la superficie terrestre -troposfera- es un contaminante que actúa como un potente y agresivo agente oxidante.

Por otro lado, el  $O_3$  es un gas contaminante que no se emite a la atmósfera de forma primaria sino que se forma de manera secundaria a partir de reacciones químicas complejas en las que participan otros gases contaminantes que actúan como precursores, principalmente los  $NO_x$ , el  $NO_2$  (el secundario, junto al emitido como primario) y los COVs (tanto antrópicos como biogénicos procedentes de la vegetación). Y cuya velocidad y grado de formación se ven incrementados con el aumento de la radiación, la estabilidad atmosférica y la disminución de las

precipitaciones, así como por las emisiones antropogénicas de precursores y el ciclo biológico de emisiones biogénicas de COVs. Es por ello que en muchos casos se suelen producir aumentos de la concentración del  $O_3$  en los meses de verano y en las horas centrales del día.

Además, sus niveles son superiores en la periferia de las grandes urbes y en zonas rurales circundantes, puesto que la reacción fotoquímica mediante la cual se forma requiere de una cierta distancia para generar  $O_3$  a partir de sus precursores, ya que el  $O_3$  una vez formado es un gas que tiene fuerte carácter oxidante y en entornos urbanos con altos niveles de  $NO$ , se consume rápidamente mediante la oxidación de  $NO$  a  $NO_2$ . Siendo por ello que en zonas urbanas con tráfico considerable, los niveles de  $O_3$  suelen ser más bajos que en entornos poco contaminados como lo son los cinturones metropolitanos y las áreas rurales circundantes. Entornos estos últimos en donde el  $O_3$ , que llega generalmente transportado por masas de aire desde zonas contaminadas como el centro urbano o la zona industrial, se queda acumulado por no existir  $NO$  local que lo pueda consumir. Igualmente, es por este mismo hecho, que puede verse con frecuencia implicado en fenómenos de transporte atmosférico a grandes distancias, siendo el  $O_3$  un gas que suele estar relacionado también, al igual que ocurría con las  $PM$ , con problemas de contaminación transfronteriza<sup>6</sup>.

Por otro lado, en el contexto actual de cambio climático en el que nos encontramos (IPCC 2014, 2018), están tomando a día de hoy mayor transcendencia aquellos contaminantes atmosféricos cuya concentración y efectos se incrementan dentro de dicho contexto. Estando incluidos entre estos contaminantes por ejemplo los compuestos de  $PM$  que al poder transportar partículas de carbón negro -que es forzador climático de corta duración- pueden contribuir de forma directa al calentamiento global (EEA 2019), y al poder transportar otros compuestos como son el carbono orgánico, el amonio ( $NH_4^+$ ), el sulfato ( $SO_4^{2-}$ ) y el nitrato ( $NO_3^-$ ) pueden contribuir al efecto contrario, al efecto de enfriamiento (IPCC 2014).

Así mismo, entre estos contaminantes que están en relación con el cambio climático se encuentra también el  $O_3$ . Ya no sólo porque el metano ( $CH_4$ ) -que es otro potente gas de efecto invernadero- contribuye a su formación a nivel del suelo, sino porque en un país como España, en el que existe alta radiación solar y una estabilidad meteorológica, se puede ver fácilmente aumentada su formación (EEA 2019).

Añadir también, que esta estabilidad meteorológica existente con su escasez de lluvias, puede contribuir así mismo a que se prolongue la resuspensión de otro tipo de contaminantes, entre los que se encuentran el ya nombrado  $PM$ , e incluso el  $NO_2$  procedente del tráfico. De hecho, muchas de las políticas dirigidas a la reducción de los contaminantes del aire pueden ayudar a mantener el aumento de la temperatura media global por debajo de los  $2^\circ C$  (IPCC 2018).

---

<sup>6</sup> Contaminación atmosférica cuya fuente física está situada en una zona sometida a la jurisdicción nacional de un Estado y que produce efectos perjudiciales en una zona sometida a la jurisdicción de otro Estado en una distancia tal que generalmente no es posible distinguir las aportaciones de las fuentes individuales o de grupos de fuentes de emisión.

Finalmente señalar, que muchas de las medidas políticas y de salud pública puestas en marcha, por estar orientadas en la consecución de una reducción del tráfico rodado, también han supuesto una disminución en cuanto a contaminación acústica se refiere. A pesar de ello, la Unión Europea (UE) (Comisión de las Comunidades Europeas 1996) indica que en torno al 20% de la población está expuesta a niveles de ruido que se consideran inaceptables y nocivos para su salud. Siendo la OMS en 2011 la que realiza una estimación mayor asegurando que cerca del 40% de la población de la UE está expuesta a niveles de ruido diarios derivados del tráfico que superan los 55 dBA, y que más del 30% se ve expuesta por la noche a niveles de ruido que superan los 55 dBA (WHO 2011).

### 2.1.2. Límites legales.

En cuanto a contaminación química atmosférica respecta, la primera medida que se llevó a cabo para combatirla en el municipio de Madrid data de junio de 1968 cuando se aprobó la Ordenanza Reguladora de la Actuación Municipal. Actualmente, el marco legal de aplicación existente en España, tanto en el ámbito comunitario como estatal, establece las bases para la protección de la atmósfera, que pasa por la prevención, la vigilancia y la reducción de los efectos nocivos de las sustancias identificadas como contaminantes sobre la salud y los ecosistemas. La normativa vigente en cuanto a contaminación química atmosférica respecta consta del Real Decreto 102/2011, de 28 de enero, relativo a la mejora de la calidad del aire, que desarrolla los contenidos de la Ley 34/2007, de 15 de noviembre, de calidad del aire y protección de la atmósfera, y es el resultado final de transponer al ordenamiento jurídico español la normativa europea vigente, representada por las siguientes Directivas: Directiva 2004/107/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2004, relativa al arsénico (As), el cadmio (Cd), el mercurio (Hg), el níquel (Ni) y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) en el aire ambiente; Directiva 2008/50/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de mayo de 2008, relativa a la calidad del aire ambiente y a una atmósfera más limpia en Europa; Directiva (UE) 2015/1480 por la que se modifican los anexos de las Directivas 2004/107/CE y 2008/50/CE del Parlamento Europeo y del Consejo en los que se establecen las normas relativas a los métodos de referencia, de validación de datos y la ubicación de los puntos de muestreo para la evaluación de la calidad del aire ambiente.

Con dicho marco (Tabla 1) se establece para cada uno de los contaminantes regulados, unos objetivos de calidad del aire (o niveles en la atmósfera que no deben sobrepasarse) en lo que respecta a la protección de la salud humana, que distinguen entre: valores límite, definidos para SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, partículas PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>, Plomo (Pb), Benceno (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) y monóxido de carbono (CO); valores objetivo<sup>7</sup>, para partículas PM<sub>2.5</sub>, As, Cd, Ni, HAP y O<sub>3</sub>, y valor objetivo a largo plazo, para el O<sub>3</sub>.

---

<sup>7</sup> Valor objetivo: nivel de un contaminante que deberá alcanzarse, en la medida de lo posible en un momento determinado para evitar, prevenir o reducir los efectos nocivos sobre la salud humana, el medio ambiente en su conjunto y demás bienes de cualquier naturaleza.

**Tabla 1.**

Valores límite y valores objetivo según el marco legal para la calidad del aire en España.

Contaminante	Periodo de promedio	Valor límite		Valor objetivo	
PM <sub>10</sub>	Diario	50 µg/m <sup>3</sup> , no podrá superarse más de 35 ocasiones/año	Fecha de cumplimiento, 1 de enero 2005 <sup>a</sup>		
	Anual	40 µg/m <sup>3</sup>			
PM <sub>2,5</sub>	Anual	25 µg/m <sup>3</sup>	Fase I: Fecha de cumplimiento, 1 de enero 2015	25 µg/m <sup>3</sup>	Fecha de cumplimiento, 1 de enero 2010
		20 µg/m <sup>3</sup>	Fase II: Fecha de cumplimiento, 1 de enero 2020		
NO <sub>2</sub>	Horario	200 µg/m <sup>3</sup> , no podrá superarse más de 18 ocasiones/año	Fecha de cumplimiento, 1 de enero 2010		
		Umbral de alerta a la población: 400 µg/m <sup>3</sup> , durante 3 horas consecutivas en un ratio de 100 km <sup>2</sup> o en toda un área.			
	Anual	40 µg/m <sup>3</sup>			
O <sub>3</sub>	Horario (Máxima diaria de las medias móviles octohorarias)	Umbral de información a la población: 180 µg/m <sup>3</sup>	Fecha de cumplimiento, 1 de enero 2010		
		Umbral de alerta a la población: 240 µg/m <sup>3</sup>			
	Diario (Máxima diaria de las medias móviles octohorarias)			120 µg/m <sup>3</sup> , no podrá superarse más de 25 ocasiones/año, en un promedio de 3 años	Fecha de cumplimiento, 1 de enero 2010 (periodo trienal 2010- 2012)
Anual (Máxima diaria de las medias móviles octohorarias)			120 µg/m <sup>3</sup>	Fecha de cumplimiento, no definida (objetivo a largo plazo)	

<sup>a</sup> La Directiva 2008/50/CE renunció a implementar la Fase II, que establecía un valor límite diario de 50 µg/m<sup>3</sup> que no debía superarse más de 7 ocasiones/año y un valor límite anual de 20 µg/m<sup>3</sup>. Con fecha de cumplimiento 1 de enero de 2010.

**Fuente:** tabla modificada del Real Decreto 102/2011, de 28 de enero.

A pesar de ello, esto no está evitando que en España en 2016, un 31.8% de la población (uno de cada tres españoles), es decir, 14.9 millones de personas hayan respirado aire que incumple los estándares vigentes con niveles de contaminación por encima de los límites marcados por la Unión Europea (Tabla 2), aumentándose dicho porcentaje al 96.8% de la población, es decir, 45.2 millones de personas, si se tienen en cuenta los valores recomendados por la OMS (Tabla 2), que no son vinculantes, pero son más estrictos que los límites legales y más acordes con una adecuada protección de la salud (Ecologistas en Accion 2018). Así mismo estas cifras se traducen a nivel anual en el año 2016 en 34,300 muertes prematuras anuales, de las cuales 27,900 han sido debidas a las PM<sub>2,5</sub>, 8,900 al NO<sub>2</sub> y 1,800 al O<sub>3</sub> (EEA 2019). Suponiendo esto un impacto económico, por dicha contaminación del aire ambiente y en el interior de las viviendas, del 3.5% del Producto Interior Bruto (PIB) español, lo que vienen a ser unos 38,000 millones de euros derivados de gastos sanitarios por la mortalidad prematura y por la pérdida de días de trabajo (Ecologistas en Accion 2018).

**Tabla 2.**

Valores límite de la Unión Europea (UE) según las Directrices de Calidad del Aire Ambiental y valores recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en sus Guías para la Calidad del Aire.

Contaminante	Periodo de promedio	Valor límite UE	Valor recomendado WHO
PM <sub>10</sub>	Diario	50 µg/m <sup>3</sup> , no podrá superarse más de 35 ocasiones/año	20 µg/m <sup>3</sup>
	Anual	40 µg/m <sup>3</sup>	
PM <sub>2.5</sub>	Anual	25 µg/m <sup>3</sup>	10 µg/m <sup>3</sup>
		Límite de obligación de concentración: 20 µg/m <sup>3</sup> Este indicador de exposición promedio está basado en mediciones de fondo urbano establecidas para este propósito por los Estados Miembros, y evaluadas como una media anual de 3 años consecutivos en 2015 (promedio 2013-2015)	
NO <sub>2</sub>	Horario	200 µg/m <sup>3</sup> , no podrá superarse más de 18 ocasiones/año	40 µg/m <sup>3</sup>
		Umbral de alerta a la población: 400 µg/m <sup>3</sup> , no debe medirse durante 3 horas consecutivas en un ratio de 100 km <sup>2</sup> o en toda un área.	
O <sub>3</sub>	Anual	40 µg/m <sup>3</sup>	100 µg/m <sup>3</sup>
	Horario (Máxima diaria de las medias móviles octohorarias)	Umbral de información a la población: 180 µg/m <sup>3</sup>	
		Umbral de alerta a la población: 240 µg/m <sup>3</sup>	
	Diario (Máxima diaria de las medias móviles octohorarias)	120 µg/m <sup>3</sup> , no podrá superarse más de 25 ocasiones/año, en un promedio de 3 años	
	Anual (Máxima diaria de las medias móviles octohorarias)	120 µg/m <sup>3</sup>	

Fuente: tabla modificada de la Directiva 2008/50/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de mayo de 2008.

Además, en el caso concreto de España, hay que tener en cuenta también que las condiciones meteorológicas especiales, como la ya comentada estabilidad atmosférica y la radiación solar intensa, hacen que el problema se agrave sobre todo con la contaminación ambiental producida por el O<sub>3</sub>. Habiéndose calculado en el último informe llevado a cabo por Ecologistas en Acción para dicho contaminante que hasta el 20.9% de la población (uno de cada cinco españoles), es decir, 9.8 millones de personas respiraron aire por encima de los límites legislados actualmente, y ascendiendo dicho porcentaje al 85.3% de la población, alrededor de 39.8 millones de personas, si se tuviesen en cuenta los valores marcados por la OMS (Ecologistas en Acción 2019). Siendo esto un valor del impacto económico derivado de los costes sanitarios del 0.33% del PIB español, lo que vienen a ser 5,000 millones de euros.

Por todo lo que se ha comentado anteriormente, y porque se ha observado ya una asociación positiva con la mortalidad entre las altas temperaturas y el O<sub>3</sub> y las concentraciones de PM<sub>10</sub>, especialmente en días de olas de calor (Katsouyanni and Analitis 2009), previéndose además una subida de las temperaturas (IPCC 2018), y que se espera para el 2041-2060 una subida de la morbilidad y mortalidad incluso del 34% en algunas zonas (Orru et al. 2013), a nivel nacional el 6 de mayo de 2019 la Comisión Interministerial aprobó la aplicación efectiva del Plan Nacional de Actuaciones Preventivas de los Efectos del Exceso de Temperaturas sobre la Salud (Comisión Interministerial 2019). Plan este mediante el cual la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET) ha proporcionado diariamente al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, desde el 15 de mayo al 15 de octubre de 2019 información de las temperaturas



máximas ( $T_{\text{máx}}$ ) y mínimas ( $T_{\text{mín}}$ ), mapas de predicciones y mapas de asignación de nivel de riesgo según los criterios establecidos por la AEMET, así como mapas de asignación de nivel de riesgo según los criterios establecidos por el Plan Nacional, basados estos últimos en los valores umbral<sup>8</sup> (Comisión Interministerial 2019) (Tabla 3).

**Tabla 3.**

Niveles de riesgo según días de superación de temperaturas umbrales.

Nivel de riesgo	Denominación	Nº de días en que las $T_{\text{máx}}$ y $T_{\text{mín}}$ previstas rebasan los umbrales simultáneamente	Índice
0	Ausencia de riesgo	Cero	0
1	Bajo riesgo	Uno o dos	1 y 2
2	Riesgo medio	Tres o cuatro	3 y 4
3	Alto riesgo	Cinco	5

**Fuente:** Plan Nacional de Actuaciones Preventivas sobre los Efectos del Exceso de Temperaturas sobre la Salud, 6 de mayo de 2019.

Por otro lado, con respecto a la contaminación acústica señalar que en el municipio de Madrid se llevaba regulando mediante diferentes Ordenanzas Municipales desde el año 1969, y que en el año 2002 se aprueba en la Directiva 2002/49/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de junio, la evaluación y gestión del ruido ambiental. España y todos sus municipios inician el proceso de transposición de la Directiva Europea a su legislación nacional, promulgando la Ley 37/2003, de 17 de noviembre, del Ruido. Ésta constituye el marco legislativo junto con los posteriores Reales Decretos: Real Decreto 1513/2005, de 16 de diciembre, del Ruido, en lo referente a la evaluación y gestión del ruido ambiental, y se crea el Sistema Básico de Información sobre la Contaminación Acústica (SICA); y el Real Decreto 1367/2007, de 19 de octubre, en lo referente a zonificación acústica, objetivos de calidad y emisiones acústicas, en el que se enmarca la gestión de la contaminación acústica (Tabla 4). Tras ello, en el municipio de Madrid se elaboró una nueva ordenanza municipal, la Ordenanza de Protección contra la Contaminación Acústica y Térmica (OPCAT)<sup>9</sup>, que es en la actualidad la norma con la que se gestionan las cuestiones relativas a la contaminación acústica en Madrid.

**Tabla 4.**

Objetivos de calidad acústica para ruido aplicables en áreas urbanizadas existentes.

Tipo de área acústica		Ruido diurno (Leq día)	Ruido nocturno (Leq noche)
<b>a</b>	Sectores del territorio con predominio de suelo de uso sanitario, docente y cultural que requiera de especial protección contra la contaminación acústica.	60	50
<b>b</b>	Sectores del territorio con predominio de uso residencial.	65	55
<b>c</b>	Sectores del territorio con predominio del uso terciario distinto del contemplado en c.	70	65
<b>d</b>	Sectores del territorio con predominio de suelo de uso recreativo y de espectáculos.	73	63
<b>e</b>	Sectores del territorio del uso industrial.	75	65
<b>f</b>	Sectores del territorio afectados a sistemas generales de infraestructuras de transporte, u otros equipamientos públicos que los reclamen.	Sin determinar	

**Fuente:** tabla modificada del Real Decreto 1367/2007, de 19 de octubre.

<sup>8</sup> Valor de temperatura a partir del cual una exposición de breve duración supone un riesgo para la salud humana que afecta al conjunto de la población.

<sup>9</sup> Aprobada por el acuerdo del Ayuntamiento del Pleno de 25 de febrero de 2011.

## 2.2. La importancia de la mujer embarazada.

Indicar, que la evidencia científica actual ya no sólo ha demostrado que la contaminación y alteración de las temperaturas afectan a toda la población en general, sino que existen sectores de ésta que son más susceptibles a las acciones de las mismas. En estos grupos poblacionales se incluyen a los mayores de 65 años por su deterioro físico, inmunológico y concomitancia con otras enfermedades (Díaz et al. 2002; Gouveia, Bremner, and Novaes 2004; Martinelli, Olivieri, and Girelli 2013; Recio et al. 2017; Tobías, Recio, et al. 2015); a la población infantil -para la cual se ha visto asociación incluso para concentraciones menores de contaminantes que en el caso de la población adulta (Weiss and Landrigan 2000)-, por la inmadurez de sus sistemas en general (nervioso, reproductivo y endocrino) (Schwartz 2004) y la vulnerabilidad que supone ya de por sí el crecimiento acelerado para la formación de los mismos (Bruckner 2000); y al grupo poblacional de la presente tesis doctoral, la mujer embarazada.

Y es que la mujer embarazada merece una mención especial, ya no sólo porque la contaminación ambiental y la alteración de los cambios de temperatura actúan como factores de riesgo para la propia mujer (madre) con el posible desarrollo tras el parto de morbi-mortalidades (Charlton et al. 2014) -agravado todo ello por la patología propia que se puede desarrollar en todo embarazo (Bhattacharya et al. 2012)-, sino porque también se ha demostrado que la etapa de desarrollo intrauterino no está exenta de riesgos para el feto, teniéndose constancia a día de hoy de que la placenta no lo protege de una posible exposición a contaminantes ambientales presentes en la sangre materna (Olsen 2000). Pudiendo acarrear además este contacto intrauterino resultados adversos al nacimiento, tanto a corto plazo como muerte fetal intrauterina y malformaciones congénitas (Lacasana, Esplugues, and Ballester 2005), como a largo plazo con morbi-mortalidades (Barker et al. 1989; Fernández-Somoano et al. 2015; Guxens et al. 2018; Morales et al. 2015) que se derivan en su mayoría de los resultados adversos al nacimiento, y siendo los más destacados el bajo peso al nacer (BPN) (Gehring et al. 2014; Iñiguez et al. 2012; Pedersen et al. 2013; Stieb et al. 2012) y el parto prematuro (PP) (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Estarlich et al. 2016; Qian et al. 2016; Rappazzo et al. 2014; Schifano et al. 2013; Stieb et al. 2019). Decir cabe que el PP es el principal factor de riesgo para la mortalidad fetal tardía (MFT) (Blencowe et al. 2013; Liu et al. 2016), habiéndose visto igualmente asociación directa entre la contaminación ambiental y la mortalidad fetal tardía (MFT) (Díaz and Linares 2016; Green et al. 2015; Grippo et al. 2018; Strand, Barnett, and Tong 2012; Yang et al. 2018).

Además, hay que tener en cuenta que los cambios fisiológicos propios de la mujer embarazada -aumento de su capacidad alveolar (Hackley, Feinstein, and Dixon 2007), aumento de la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (Nieuwenhuijsen, Ristovska, and Dadvand 2017), elevación fisiológica de marcadores de inflamación (von Versen-Hoeyneck et al. 2009) y mayor tendencia al estrés oxidativo (Casanueva and Viteri 2003)- pueden actuar como factores facilitadores de resultados adversos al nacimientos añadiéndole a su vez a todo ello la vulnerabilidad propia del feto en desarrollo (Moore 2013).

### 2.2.1. Principales resultados adversos al nacimiento.

- Bajo peso al nacer (BPN): definido por la OMS como todo recién nacido con peso inferior a 2500 gramos (independientemente de la edad gestacional) presenta una

prevalencia mundial del 15-20% de los nacimientos totales, lo que implica que más de 20 millones de nacimientos al año son de bajo peso (UNICEF, WHO 2004).

Por su estrecha relación con la morbi-mortalidad infantil, es uno de los indicadores en salud materno-infantil más utilizados a nivel mundial (European health for all database 2003; MSSSI 2014). No sólo forma parte de los 1.1 millones de muertes al año que se producen por complicaciones en el parto, sino que también acarrea graves consecuencias a corto y largo plazo (Caudri et al. 2007; Katz et al. 2013; Whincup et al. 2008), como enfermedades respiratorias, circulatorias y neurológicas (Caudri et al. 2007; Osmond and Barker 2000), así como mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2 e incluso mayor riesgo de mortalidad (Katz et al. 2013).

De hecho, según el último informe de la OCDE (OECD 2018a), la situación del BPN en los países de la OCDE en 2016 es de un ligero aumento de la prevalencia con respecto al año 2000 (OECD 2015), habiéndose establecido prevalencias del 7.0% (1 de cada 14 nacimientos) y del 6.7% (1 de cada 15 nacimientos), respectivamente. Y mostrándose esta misma tendencia en España, país en el que la proporción de nacidos con BPN sigue aumentando desde hace dos décadas, siendo de algo más del 5.0% en 1990, del 6.9% en el 2000 y de 8.3% en el 2015 (MSSSI 2018). Señalar cabe que esta tendencia puede verse influenciada en gran medida por el elevado número de PP que se siguen dando en España, que suelen presentar a su vez muchos de ellos BPN (Euro-Peristat Project 2018).

En cambio, el número de defunciones por cada 1000 nacidos vivos se sigue manteniendo en España desde el año 2013 por debajo del umbral de 3.0 defunciones por 1000 nacidos vivos (INE 2018), indicando esto una adecuada calidad de la atención materno-infantil y de los cuidados prenatales. Todo ello hace que en los países desarrollados estén tomando cada vez más protagonismo en la afectación del peso del recién nacido factores de riesgo que van en aumento en nuestras sociedades (Forouzanfar et al. 2016), tanto los que están directamente asociados a la condición y hábitos de la madre, como a los que ésta se ve expuesta, situándose la contaminación ambiental como uno de los principales. Ya no sólo por su condición de factor de riesgo extrínseco (Backes et al. 2013; Dadvand et al. 2013; Stieb et al. 2012), sino porque puede ser mayor la exposición a la misma en poblaciones vulnerables, poblaciones éstas en las cuales por otro lado suelen estar ya muy presentes los factores de riesgo de la condición y hábitos maternos (obesidad, diabetes, alta exposición a tóxicos,...), que aumentan el riesgo de BPN (Makri and Stilianakis 2008) y con los cuales a su vez la contaminación atmosférica puede interactuar (Lakshmanan et al. 2015; Laurent et al. 2014; Pedersen et al. 2014). Habiéndose visto incluso que dicha contaminación está en relación e interactúa con el bajo-medio nivel socioeconómico (Gray et al. 2014; Laurent et al. 2014; Morelli et al. 2016).

- Parto prematuro (PP): fue definido por la OMS en 1977 como todo aquel nacimiento con una edad gestacional inferior a 37 semanas o inferior a 259 días de gestación, desde el primer día del último periodo de la mujer. A día de hoy, a nivel mundial alrededor de 15 millones de recién nacidos nacen prematuros (Blencowe et al. 2013), llegando a representar las complicaciones del PP más del 15% de las muertes en

menores de 5 años (Liu et al. 2015), siendo la principal causa de muerte neonatal (tanto en los países desarrollados y en desarrollo) durante el primer mes de vida y la segunda causa principal tras las neumonías entre los menores de 5 años (Katz et al. 2013). Así mismo, es causa principal en los países desarrollados de morbilidad perinatal (Curran 2014) con consecuencias para la salud tanto físicas y cognitivas derivadas del retraso en el desarrollo (Duncan and Magnuson 2013), así como el poder desarrollar a largo plazo enfermedades crónicas e infecciosas (Blencowe et al. 2013).

En cambio, y a pesar de seguir siendo a nivel mundial el PP un factor de riesgo implicado en más del 50% de todas las muertes neonatales (Blencowe et al. 2013), el número de muertes prematuras ha ido disminuyendo muy probablemente, tanto a nivel mundial como en Europa (WHO 2018c), debido a las mejoras de los cuidados perinatales y a los esfuerzos implicados en su mejora (WHO 2015). De este modo, en países como España, la mortalidad perinatal, que es un indicador más sensible para la evaluación de la cobertura y la calidad de la atención en salud materno-infantil que la mortalidad infantil, se sitúa en 4.3 muertes por cada 1000 nacidos vivos (MSSSI 2018). Siendo por todo ello importante a día de hoy, años en los que se ha conseguido reducir hasta un 22.5% la mortalidad perinatal en España, el intensificar el esfuerzo en la mejora y análisis de los factores de riesgo que provocan prematuridad al nacer, puesto que estos siguen presentando una elevada prevalencia y en muchos de los casos incluso están en aumento.

Entre estos riesgos están aquellos que hacen referencia a la condición y conducta materna, como lo es una cada vez más avanzada edad gestacional (MSSSI 2018), la obesidad materna (Forouzanfar et al. 2016; Lakshmanan et al. 2015), la hipertensión arterial (Forouzanfar et al. 2016; MSSSI 2018; OECD 2018a), diabetes (Forouzanfar et al. 2016) y el aumento de la prevalencia de hábitos tóxicos (tabaco, alcohol) (Euro-Peristat Project 2018; OECD 2018b); aquellos que hacen referencia a prácticas clínicas de riesgo que pueden inducir igualmente PP, como son el parto instrumentado (Macfarlane et al. 2016) -existiendo disparidades incluso dentro del propio país (OECD 2014)- y el aumento del número de nacimientos múltiples debido en gran medida al aumento de la fertilidad in vitro (Delnord, Blondel, and Zeitlin 2015; OECD 2018b), y aquellos que hacen referencia a factores de riesgo extrínsecos como los aquí analizados, la contaminación atmosférica y las variaciones de temperatura.

Teniendo la contaminación ambiental una connotación especial, ya no sólo por ser factor de riesgo directo e importante para el resultado final PP (Klepac et al. 2018; Padula et al. 2014; Qian et al. 2016; Sun et al. 2015), sino porque según estudios previos, al igual que se ha visto que ocurre con el BPN, parece obedecer a múltiples motivos que presentan numerosas relaciones de interdependencia con las causas subyacentes y los impactos asociados al PP (AEMA 2015; Lavigne et al. 2016; Rappazzo et al. 2014). Variando además a menudo su percepción en función de los grupos sociales y/o regiones geográficas (Chan et al. 2015; Li, Guo, and Williams 2016; Padula et al. 2014).

Así mismo el paliar la contaminación atmosférica no sólo tiene un efecto en salud teniendo un impacto en el elevado porcentaje de muertes neonatales en las que el PP a nivel mundial sigue siendo factor de riesgo (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016; Blencowe et al. 2013), sino que es una medida coste efectiva para conseguir disminuir los costes económicos directos derivados del PP y de sus cuidados intensivos neonatales inmediatos (Blencowe et al. 2013), además de para los costes derivados de las necesidades complejas de salud a largo plazo y los derivados por la pérdida de productividad y comorbilidades (Trasande, Malecha, and Attina 2016).

- Mortalidad fetal tardía (MTF): la correcta definición de mortalidad fetal siempre ha supuesto un tema de controversia (Woods 2008). Habiéndose producido a día de hoy por el aumento en el último decenio de las inversiones en atención de salud para la mujer y el niño, un notable descenso en la mortalidad materna y en el total de defunciones en los menores de 5 años. Entre sus múltiples causas destacan el BPN y el PP, siendo esta última, como ya se mencionó anteriormente, la segunda causa a nivel mundial de muerte en los menores de 5 años (Katz et al. 2013). Y siendo por todo ello además un buen indicador para reflejar las condiciones económicas y sociales para la salud de las madres y de los recién nacidos, así como la eficacia de los sistemas de salud (MSSSI 2018; OECD 2018a).

Señalar así mismo, que vista la importancia que tienen estos resultados adversos al nacimiento, desde hace unos años existen iniciativas como la Red Euro-PERISTAT, que pretenden la homogeneización de la recogida de datos de estos aspectos vitales para su posterior análisis, y con ello poder facilitar a su vez la toma de medidas y decisiones en el ámbito de la política y de la Salud Pública.

### 2.2.2. Posibles mecanismos biológicos.

A pesar de la gran transcendencia a nivel poblacional que tiene este campo de estudio, ha sido de aquí a unos años cuando las administraciones públicas y la investigación han focalizado su punto de mira en esta línea de investigación, siendo la evidencia científica que se tiene en muchos casos heterogénea y escasa. De este modo, en lo que respecta a la:

- contaminación química atmosférica, se sabe que está en relación con el aumento de riesgo al nacimiento de BPN, PP, MFT y malformaciones congénitas (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Green et al. 2015; Lamichhane et al. 2015; Lavigne et al. 2018; Stieb et al. 2012, 2019; Vrijheid et al. 2011; Yang et al. 2018; Zhu et al. 2015).

En torno al mecanismo fisiopatológico subyacente a día de hoy todo orienta a que es el PM el que más contribuye a dichos resultados adversos al nacimiento, siendo el aparato respiratorio su principal vía de entrada (Kelly and Fussell 2011; Morakinyo, Mokgobu, and Mukhola 2016). Este PM tras ser inhalado, atraviesa la pared alveolar, se incorpora al torrente sanguíneo y produce un estado de estrés oxidativo (Burton and Jauniaux 2011; Jauniaux and Burton 2016), pro-inflamatorio (Hertel et al. 2010; Møller et al. 2014) y pro-trombótico (Martinelli et al. 2012,

2013). Pudiendo provocar esto a su vez una hipertensión materna (Pedersen et al. 2014) e hipoperfusión placentaria, que altera las funciones principales de la misma como lo son la de intercambio y la endocrina, con la consecuencia final, en el caso de que la hipoperfusión placentaria sea leve, de resultado adverso al nacimiento (Erickson and Arbour 2014), y en el caso de que sea grave pudiendo desembocar incluso en muerte fetal. Al igual que se ha visto por otro lado, su vinculación directa con alteraciones congénitas (Jacobs et al. 2017; Vrijheid et al. 2011) que pueden actuar igualmente como posibles mecanismos facilitadores para dichos resultados adversos al nacimiento.

Así mismo, por su pequeño tamaño, que las permite llegar fácilmente hasta el torrente circulatorio, y por su composición química característica, derivada en buena parte de la acción antropogénica -hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y metales pesados están entre los componentes que estas partículas pueden transportar-, son las partículas  $PM_{2.5}$  y las ultrafinas las que se cree que contribuyen en mayor medida a determinar estos resultados adversos al nacimiento. Habiéndose visto que el estrés oxidativo se puede desencadenar por la formación directa de especies reactivas de oxígeno (ROS) cuando entran en contacto los radicales libres existentes con los metales solubles de transición que transportan las  $PM_{2.5}$  (Burton and Jauniaux 2011), o bien porque materia orgánica como los HAP tienen una alta capacidad oxidativa por sí mismos pudiendo entrar en la célula y actuar a nivel mitocondrial (Li et al. 2003). Es por ello, que si dicho impacto se produce a nivel de la placenta puede llegar a causar daño epigenético en la misma, por ser éste un órgano que intenta adaptarse a los agentes externos por los que se ve afectada (Sood et al. 2006).

Con respecto al estado pro-inflamatorio se ha visto que compuestos inmunotóxicos pueden promover la liberación de sustancias pro-inflamatorias como citoquinas, interferón  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) y ciclooxygenasa 2 (COX-2), que a su vez suponen una retroalimentación positiva para la generación de un mayor número de ROS aumentando así el estrés oxidativo presente (Risom, Møller, and Loft 2005). Al igual que se ha visto también que las  $PM_{2.5}$  están asociadas de forma significativa y dosis-dependiente con un biomarcador de inflamación sistémico, la proteína C reactiva, que se ha visto en sangre materna y fetal del cordón umbilical (Lee et al. 2011). Habiéndose visto igualmente implicadas en procesos directos de inflamación uterina (Nachman et al. 2016).

Finalmente, señalar también con respecto al PM, que se ha corroborado su capacidad pro-trombótica (Martinelli et al. 2012, 2013) siendo capaces de producir cambios en la coagulación de la sangre (Kannan et al. 2006).

Por otro lado, para otro tipo de contaminantes como son el  $NO_2$  o el  $O_3$ , respecto a su implicación en la asociación mujer embarazada y resultados adversos al nacimiento, mencionar que la evidencia científica existente en la actualidad es mucho menor. Hipotetizándose en muchas de las ocasiones mecanismos de actuación similares a los del PM, por haberse visto vinculado el  $NO_2$  con resultados biológicamente relevantes de estrés oxidativo (Clemente et al. 2016), con marcadores de inflamación (van den Hooven, de Kluizenaar, et al. 2012), con anomalías vasculares (van den Hooven, Frank H Pierik, et al. 2012; Veras et al. 2008) e incluso de manera directa con alteraciones congénitas (Chen et al. 2014; Vrijheid et al. 2011). Y habiendo sido más discretos los resultados obtenidos para el  $O_3$ , por haberse visto

su asociación tan sólo con anomalías de tipo vascular (Carvalho et al. 2016; Park et al. 2005).

- contaminación acústica atmosférica, es menor la evidencia existente en la literatura que para la contaminación química atmosférica. De hecho, al ser el tráfico rodado la principal fuente de emisión para ambos tipos de contaminación (Recio et al. 2016), hay que tener siempre en cuenta el posible factor confusor que puede haber de una respecto a la otra y viceversa. Así mismo, aunque mucho del conocimiento que se tiene se basa en el estudio de la exposición al ruido ocupacional y al producido por los aviones (Figa-Talamanca 2006), desde hace unos años al ruido se le considera un problema de Salud Pública (Díaz and Linares 2015, 2016; Gehring et al. 2014; Tobías, Díaz, et al. 2015). Habiéndose demostrado que además de estar en relación con diferentes patologías (Díaz, Martínez-Martín, et al. 2018; Recio et al. 2017; Tobías, Díaz, et al. 2015), también lo está con los resultados adversos al nacimiento (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Díaz et al. 2016; Gehring et al. 2014).

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos que podrían desencadenar dichos resultados adversos al nacimiento, muchos de ellos están encaminados, al igual que ocurre en el caso de la población en general, a considerar al ruido como un contaminante ambiental potencialmente estresante que actúa, bien sea de forma directa o indirecta, mediante la activación del sistema endocrino de los sujetos expuestos al ruido (Dancause et al. 2011; Nieuwenhuijsen et al. 2017). Pudiendo provocar con ello aumento de la presión arterial de la mujer embarazada (Babisch and Kamp 2009; Okun et al. 2009) y por tanto también aumento en el riesgo de resultado adverso al nacimiento (Díaz and Linares 2016; Dzhambov and Lercher 2019; Okun et al. 2009; Ristovska, Laszlo, and Hansell 2014). Así mismo, también se ha establecido relación del ruido con la perturbación del sueño, que en muchas ocasiones es producida por la exposición a un excesivo ruido nocturno y puede provocar igualmente la activación de las vías del sistema endocrino que vehiculan el estrés (Dunkel Schetter and Tanner 2012; Nieuwenhuijsen et al. 2017), pudiendo producir así mismo el aumento de los resultados adversos al nacimiento (Dunkel Schetter and Tanner 2012; Hobel and Culhane 2003; Okun et al. 2009). Y habiéndose comprobado, siguiendo esta misma línea, que la perturbación del sueño nocturno en las primeras 20 semanas de gestación contribuye, además de a una respuesta inflamatoria y a resultados adversos al nacimiento, a la producción de pre-eclampsia que es a su vez predictor de alguno de dichos resultados adversos (Goldenberg et al. 2008).

Así mismo, en 2016 se publicó un modelo integrado para explicar los efectos que produce el ruido del tráfico a corto plazo en diversas patologías (Recio et al. 2016) y en el que se incluyen las respuestas al estrés crónico o agudo que podrían explicar también la asociación entre el ruido del tráfico y los resultados adversos al nacimiento. En dicho modelo se pone en conocimiento esta ruta endocrina que puede ser vehiculada por el estrés con activación del sistema reticular, límbico y la corteza adrenal, entre otros, con el resultado final de la secreción de moléculas propias de los mecanismos de estrés como lo son la adrenalina, norepinefrina y el cortisol. De hecho, se ha documentado una sobreproducción de cortisol por inadaptación a largo plazo al ruido nocturno (Maschke 2003). Cortisol que aumenta por otro lado la

lipólisis del tejido adiposo en respuesta al estrés para aportar energía al organismo, pudiendo con ello aumentar la posibilidad de padecer isquemia o trombosis por acumulo de dichos lípidos en lo que se conoce como placas de aterosclerosis. Placas que pueden, al igual que aumentan el riesgo de accidente cardiovascular (Spreng 2000), aumentar también el riesgo de efecto adverso al nacimiento, por disminución del flujo y la posibilidad de hipertensión materna e hipoperfusión fetal, con el consiguiente resultado adverso al nacimiento.

Por otro lado, el cortisol materno puede atravesar la barrera placentaria e interferir en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, o estimular a la placenta para que secrete hormona liberadora de corticotropina (CRH) (de Weerth and Buitelaar 2005), con la alteración que ello supone. La CRH es el principal regulador de dicho eje, se ha identificado en útero, placenta y ovarios, y se ha propuesto que su función principal es la de modulador directo de la función endocrina de los trofoblastos placentarios, incluida la producción de estrógeno, de hormonas adrenocorticotrópicas (ACTH) y prostaglandina, además de estar involucrada en el momento del parto.

Finalmente en relación al cortisol, también se ha visto que sus niveles elevados se relacionan con el debilitamiento del sistema inmunológico, lo que podría facilitar el que la mujer embarazada adquiriese, por ejemplo, patología de tipo de infeccioso y con ello se aumentase la posibilidad de resultado adverso al nacimiento (Goldenberg et al. 2008).

- temperatura ambiental, el desconocimiento que se tiene en esta material es igualmente amplio. No obstante, sí que se tiene conocimiento de que las temperaturas están relacionadas con efectos negativos al nacimiento como los estudiados en el presente trabajo (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Ngo and Horton 2016; Schifano et al. 2013; Strand et al. 2012; Zhang, Yu, and Wang 2017), habiéndose observado más su relación para las temperaturas elevadas y menos para las frías (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Ngo and Horton 2016; Schifano et al. 2013).

Entre los mecanismos fisiológicos planteados se encuentran aquellos que hacen referencia a que la temperatura ambiental, sobretudo la cálida, es un factor estresante ambiental importante que puede llevar asociado el desarrollo de pre-eclampsia y a que la falta de conciliación del sueño nocturno que se puede dar por las altas temperaturas nocturnas pueda así mismo verse asociado a los efectos adversos al nacimiento (Okun et al. 2009). Añadir a todo ello, que las características fisiológicas propias de la mujer embarazada, tienden a acumular grasa y a sufrir una disminución del ratio existente entre el área de superficie corporal y el índice de masa corporal debido al aumento de peso que experimenta, las hace ya de por sí más susceptibles a los cambios de temperatura y por tanto a sufrir mayor estrés térmico (Strand et al. 2012; Wells and Cole 2002). Por otro lado, el propio metabolismo fetal supone ya de por sí un aumento de la producción interna de calor (Moore 2013).

Así mismo, al igual que en el caso de la contaminación acústica, el efecto de la temperatura ambiental parece que puede verse influida por la contaminación química atmosférica. Habiéndose visto en estudios previos un efecto más realista de la temperatura si en el modelo se introduce, además de dicha temperatura, varios contaminantes químicos como son las PM, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> y CO entre otros (Linares and



Díaz 2015; Wang et al. 2013). Pudiendo ser determinante en este hecho la sinergia existente entre las altas temperaturas, la luz ultravioleta y la producción de O<sub>3</sub> troposférico (EEA 2019), y las peculiaridades fisiológicas propias de la mujer embarazada como puede ser el aumento de peso y el aumento de la capacidad alveolar (Hackley et al. 2007), que las hace estar ya de por sí más expuestas al impacto del calor (Strand et al. 2012; Wells and Cole 2002) y ser también más susceptibles a los efectos de contaminantes como el O<sub>3</sub>.

### 2.3. La importancia de las series temporales.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente comentado, desde hace varias décadas existen numerosas investigaciones que relacionan la exposición durante el embarazo a la contaminación atmosférica química, acústica y a las variaciones de temperatura en el ámbito urbano, con los resultados adversos al nacimiento BPN (Gehring et al. 2014; Iñiguez et al. 2016; Pedersen et al. 2013; Stieb et al. 2012), PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Estarlich et al. 2016; Qian et al. 2016; Rappazzo et al. 2014; Schifano et al. 2013; Stieb et al. 2019) y MFT (Díaz and Linares 2016; Green et al. 2015; Grippo et al. 2018; Strand et al. 2012; Yang et al. 2018). De hecho, desde la incorporación de España a la Unión Europea se ha impulsado la investigación en relación a esta área y a la protección de la salud y del medioambiente. Habiéndose puesto en marcha iniciativas europeas en materia de contaminación como lo es la SCALE (“Science Children Awareness Legal instrument Evaluation”), creada para facilitar la evaluación del impacto del medio ambiente en la salud en virtud de generar políticas adecuadas en torno a la población infantil y siendo uno de sus objetivos el del presente trabajo, el descubrir y el disminuir la carga de enfermedades causadas por factores medioambientales; CEHAPE (“Children’s Environment and Health Action Plan for Europe”), que es una declaración política y un plan de acción a nivel europeo en el que los gobiernos se comprometen a proteger la salud de los más pequeños con respecto a los peligros medioambientales, incluido el ruido, y ante los cuales deberían estar protegidos; y a nivel nacional, planes ajustados a nuestras condiciones específicas como son el Plan Nacional de actuación en Salud y Medio Ambiente.

Así mismo, en muchos de los casos el diseño de este tipo de investigaciones está basado en estudios de tipo cohorte (Estarlich et al. 2016; Gehring et al. 2014; Rappazzo et al. 2014), caso-control (Laurent et al. 2016; Lin et al. 2015) y casos cruzados (Basu, Malig, and Ostro 2010; Li et al. 2016), siendo menos numerosos los estudios que utilizan una metodología a “corto plazo” basada generalmente en el análisis estadístico de tipo geográfico (Coker et al. 2015; Dadvand et al. 2014; Pedersen et al. 2013; Tu, Tu, and Tedders 2016). Así por ejemplo, entre las cohortes en activo existentes a nivel nacional están las del proyecto INMA (Infancia y Medio Ambiente), cuyos objetivos son los mismos que el SCALE, y son cohortes de mujeres embarazadas en las que se pretende estudiar el efecto de los factores ambientales sobre variables adversas al nacimiento como las aquí estudiadas. Decir cabe, que la cohorte INMA está imbuida en el proyecto europeo CHICOS (Desarrollo de una Estrategia de Investigación Infantil de Cohortes para Europa), que es un proyecto en el que se pretende recoger durante quince años de estudio (del 2010 al 2025) datos para las cohortes de nacimiento madre-hijo de más de 20 países diferentes. Otra de las cohortes existentes a nivel nacional es la cohorte del estudio BISC (“Barcelona Life Study Cohorte”) en el que se sigue a una cohorte específica de mujeres embarazadas en la ciudad de Barcelona. Habiéndose colaborado ya a día de hoy durante cinco años (del 2008 al 2012) en la cohorte a nivel europeo del estudio ESCAPE (“Europea Study of Cohorts for Air Pollution Effects”), que fue una colaboración de más de 30 estudios de cohorte europeos en las que se llegó a incluir unos 900,000 sujetos y cuyo objetivo era la cuantificación de impactos en la salud de la contaminación atmosférica y la reducción de la incertidumbre; en el proyecto ENRIECO (“Environmental Health Risks in European Birth Cohorts”) que durante tres años (del 2009 al 2011) logró reunir, además de más de 30 cohortes de embarazo-nacimiento, la información de cerca de 250,000 recién nacidos, lactantes y población infantil de toda Europa; y en el estudio BREATHE (“BRain dEvelopment and Air polluTion ultrafine

particules in scHool childrEn”) durante el periodo 2011-2016, para evaluar el impacto de la contaminación del aire de las ciudades sobre el desarrollo cognitivo de la población infantil.

En cuanto a la contaminación acústica respecta, ésta viene a mostrar una nueva dimensión de la contaminación producida por el tráfico rodado, añadiendo a los efectos en salud de la contaminación química tradicional la de este contaminante físico. A pesar de ello en España, la falta de una red de medida de ruido en tiempo real en la práctica totalidad de las ciudades españolas, hace que sean muy escasos los estudios que se realizan sobre este contaminante y sus efectos en salud a nivel nacional. Sí existiendo múltiples estudios a nivel mundial, fundamentalmente de cohortes (Gehring et al. 2014), y estando muchos de ellos prácticamente inéditos.

Por otro lado, a pesar de que los estudios de cohortes presentan la principal ventaja de evidenciar de forma más clara una relación causa-efecto, presentan la desventaja importante de ser más costosos de realizar por el largo seguimiento espacio-temporal de las personas expuestas (Damian J. Royo MA 2009). Motivo por el cual recientemente se están realizando trabajos con un diseño de análisis de tipo ecológico longitudinal de series temporales (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Díaz and Linares 2016; Schifano et al. 2013), como el aquí presentado. Ya que por su menor coste económico (Damian J. Royo MA 2009) y por requerir de un menor tiempo para su realización que los estudios de cohortes, pueden ser un instrumento clave en nuestros días para la determinación de la relación entre los resultados adversos de salud y los diversos factores ambientales. Más aún cuando se sabe el elevado coste económico que se deriva tanto del coste directo de dichos resultados adversos al nacimiento y de sus cuidados intensivos neonatales inmediatos (Blencowe et al. 2013), así como del coste económico que se deriva de las necesidades complejas de salud a largo plazo y de los derivados por la pérdida de productividad y comorbilidades (Trasande et al. 2016). Y es que a pesar de que la metodología de series temporales tiene una menor potencia estadística por no poder inferir asociación causal, sí que son capaces, debido a su larga duración, de poder establecer asociaciones en las que los factores individuales de exposición que no cambian a lo largo del tiempo no presenten sesgo (Recio et al. 2016). Quedando demostrada además su efectividad, ya no sólo por haber conseguido determinar cómo influyen los contaminantes y las variaciones de temperatura durante todo el periodo de gestación, incluso pudiéndose determinar el periodo (trimestre, mes, semana) en el que mayor impacto se ha establecido (Estarlich et al. 2016; Green et al. 2015; Iñiguez et al. 2016; Rappazzo et al. 2014), sino porque se han llegado a obtener, para aumentos de concentración similares, riesgos similares a los resultados ya presentados en los estudios de cohortes (Hao et al. 2016; Pedersen et al. 2013; Qian et al. 2016).

Así mismo, los estudios de series temporales tienen la ventaja adicional de ser complementarios a los de cohortes, lo que les hace ser una herramienta útil y coste-efectiva a utilizar en la toma de decisiones en políticas de Salud Pública. Decisiones estas siempre de extrema importancia y más aún en el momento actual en el que nos encontramos, en el cual se ha visto que el cambio climático condicionará la exposición a contaminantes, incrementando la concentración de muchos de ellos y condicionando así de este modo desde el desarrollo fetal hasta el crecimiento en la infancia y la vida adulta. Suponiendo además todo ello una carga de morbi-mortalidad capaz de generar discapacidad para toda la vida (Fernández-Somoano et al. 2015; Guxens et al. 2018; Martin et al. 2015; Morales et al. 2015; Osmond and Barker 2000).

### **3. Justificación del trabajo**

Existe suficiente evidencia científica para afirmar que es amplio el impacto en salud que la contaminación atmosférica y otros factores ambientales como la temperatura ejercen en la población general, pudiendo suponer una disminución de su esperanza de vida de hasta en 8.6 meses. Por otro lado, existen sectores poblacionales más vulnerables a sus efectos, siendo las mujeres embarazadas, el feto en desarrollo y los recién nacidos unas de las más afectadas. Es por ello imprescindible para la Salud Pública el analizar el efecto en salud que tienen estos factores ambientales característicos de nuestras ciudades actuales en estos grupos vulnerables. Existiendo a día de hoy cohortes de pacientes (madres y niños) que están siendo estudiadas y seguidas, tanto a nivel nacional (proyecto INMA “Infancia y Medio Ambiente”; el estudio BISC “Barcelona Life Study Cohorte”) como a nivel internacional (el plan CEHAPE “Chindren’s Enviroment and Health Action Plan for Europe”; el proyecto europeo CHICOS Desarrollo de una Estrategia de Investigación Infantil de Cohortes para Europa), con el objetivo de ver dicho efecto en salud en la mujer embarazada, en el desarrollo embrionario y, tras el nacimiento, en la población infantil.

Así pues, el presente trabajo tiene como hipótesis de trabajo la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre el promedio semanal de diferentes factores ambientales y determinadas variables adversas al nacimiento bajo peso al nacer (BPN), parto prematuro (PP) y mortalidad fetal tardía (MFT). El objetivo general es analizar y cuantificar el impacto de la contaminación atmosférica química, a través de las concentraciones medias a nivel semanal de material particulado (PM), dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) y ozono ( $\text{O}_3$ ), de la temperatura del aire en olas de calor y frío, y de la contaminación acústica urbana (sólo en Madrid debido a la disponibilidad de datos) sobre las variables adversas al nacimiento bajo peso al nacer (BPN), parto prematuro (PP) y mortalidad fetal tardía (MFT) en 46 capitales de provincia españolas en el periodo 2001-2009.

Por otro lado, como objetivos específicos se pretende identificar las posibles ventanas de susceptibilidad en el desarrollo intrauterino (trimestre/semana del embarazo) y cuantificar con modelos de regresión de Poisson el impacto a través del cálculo del Riesgo Relativo (RR) y del Riesgo Atribuible Proporcional (RAP). Así como cuantificar el impacto sobre las variables dependientes analizadas a nivel nacional mediante la técnica de metaanálisis de efectos aleatorios, estableciéndose así mismo RR globales a nivel de comunidad autónoma y a nivel del conjunto del país.

Residiendo la originalidad de esta investigación en que se basa en la importancia de determinar el impacto de estos factores ambientales sobre el desarrollo fetal, analizando qué contaminantes atmosféricos son más nocivos y en qué trimestre/semana del embarazo; cómo afecta la temperatura del aire en olas de calor y frío, y cómo afecta un factor de riesgo hasta ahora no considerado tradicionalmente en los estudios epidemiológicos a nivel urbano como lo es el ruido de tráfico. Además, la metodología propuesta, basada en el análisis ecológico longitudinal de series temporales de larga duración, supone una novedad con respecto a los estudios realizados en esta área, generalmente de seguimiento de cohortes. Presentando además la ventaja, al utilizar datos agregados, de ser menos costosa y ser igualmente válida para cuantificar de forma independiente el efecto de los factores ambientales analizados y detectar umbrales de riesgo.

Es por todo ello, que los resultados obtenidos ayudarán a clarificar el papel de estos factores de riesgo ambientales sobre la población de mujeres embarazadas, y facilitarán el que

sean incluidas dentro de los planes de protección y prevención, como ya se ha hecho en el plan establecido por ejemplo a nivel nacional frente a olas de calor, permitiendo esto reducir los riesgos de nacimientos que puedan ocasionar potencialmente una mayor morbilidad asociada al desarrollo infantil y a la larga a la vida adulta. Igualmente estos resultados deben servir de base para la articulación de medidas, tanto a nivel de las administraciones públicas como a nivel individual de cada mujer gestante, encaminadas a reducir la exposición de las mujeres embarazadas a estos factores de riesgo.

#### 4. Objetivos

---

La presente tesis doctoral aborda el estudio de la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre el promedio semanal de diferentes factores ambientales y determinadas variables adversas al nacimiento: bajo peso al nacer (BPN), parto prematuro (PP) y muerte fetal tardía (MFT). Para ello se plantean estos objetivos principales:

1. Analizar y cuantificar el impacto durante el periodo 2001-2009 en el municipio de Madrid de los diferentes contaminantes químicos ambientales ( $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$ ,  $NO_2$ ,  $O_3$ ), otros factores ambientales (contaminación acústica) y la temperatura del aire en extremos térmicos en las variables adversas al nacimiento: bajo peso al nacer (BPN) (peso del nacido < 2500 gramos; Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión (CIE-10: P07.0-P07.1), parto prematuro (PP) (parto producido antes de las 37 semanas de gestación; CIE-10: P07.2-P07.3) y/o mortalidad fetal tardía (MFT) (nacimientos muertos o nacimientos vivos que fallecieron en las primeras 24 horas de vida).

Identificando a su vez a lo largo del embarazo las posibles ventanas de susceptibilidad y su posible justificación biológica.

- a. A partir de este primer estudio se realiza un estudio posterior para analizar y cuantificar el impacto durante el periodo 2001-2009 en el municipio de Madrid de los diferentes contaminantes químicos ambientales ( $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$ ,  $NO_2$ ,  $O_3$ ), otros factores ambientales (contaminación acústica) y la temperatura del aire en extremos térmicos en la variable adversa al nacimiento bajo peso al nacer en partos no-prematuros (BPN no-prematuros).

Identificando así mismo a lo largo del embarazo las posibles ventanas de susceptibilidad y su posible justificación biológica.

2. Analizar y cuantificar el impacto durante el periodo 2001-2009 en 46 capitales de provincia españolas de los diferentes contaminantes químicos ambientales ( $PM_{2.5}$ ,  $NO_2$ ,  $O_3$ ) y temperatura del aire en extremos térmicos en la variable adversa al nacimiento bajo peso al nacer (BPN) (CIE-10: P07.0-P07.1).

Identificando a su vez a lo largo del embarazo las posibles ventanas de susceptibilidad y su posible justificación biológica.

3. Analizar y cuantificar el impacto durante el periodo 2001-2009 en 46 capitales de provincia españolas de los diferentes contaminantes químicos ambientales ( $PM_{2.5}$ ,  $NO_2$ ,  $O_3$ ) y temperatura del aire en extremos térmicos en la variable adversa al nacimiento parto prematuro (PP) (CIE-10: P07.2-P07.3).

Identificando a su vez, a lo largo del embarazo, las posibles ventanas de susceptibilidad y su posible justificación biológica.

4. Arbitrar posibles medidas en Salud Pública dirigidas a minimizar el impacto que los diferentes factores ambientales tienen sobre las variables adversas al nacimiento: bajo peso al nacer (BPN) (CIE-10: P07.0-P07.1), parto prematuro (PP) (CIE-10: P07.2-P07.3) y/o mortalidad fetal tardía (MFT).



## 5. Material y métodos y resultados

---

### **5.1. Impacto de la contaminación y temperatura sobre variables adversas al nacimiento: Madrid, 2001-2009**

**Arroyo V<sup>a, b</sup>, Díaz J<sup>a</sup>, Carmona R<sup>a</sup>, Ortiz C<sup>a</sup>, Linares C<sup>a</sup>**

Environmental Pollution

PMID: 27589893; DOI: [10.1016/j.envpol.2016.08.069](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.08.069)

(a) Escuela Nacional de Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

(b) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España

## Resumen

*Antecedentes/objetivos:* Bajo peso al nacer (BPN) (< 2500 gramos), parto prematuro (PP) (< 37 semanas de gestación) y mortalidad fetal tardía (MFT) (<24 horas de vida) son causas fundamentales de morbi-mortalidad perinatal con un impacto en salud, social y económico a corto y largo plazo. Este estudio buscó identificar las ventanas gestacionales de susceptibilidad durante el embarazo y analizar y cuantificar el impacto de diferentes contaminantes del aire, el ruido y la temperatura en los resultados adversos al nacimiento.

*Métodos:* Estudio de series temporales para evaluar el impacto del promedio semanal de la concentración media diaria de PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub> (µg/m<sup>3</sup>); promedio semanal de los niveles ruido medio diario a través del ruido diurno (Leq día) y ruido nocturno (Leq noche) (dB(A)); promedio semanal de la temperatura máxima y mínima diaria (°C), en el número de nacimientos con bajo peso al nacer BPN, PP y MFT en Madrid durante el periodo 2001-2009. Controlamos la tendencia lineal, la estacionalidad y la autorregresión. Se ajustaron los modelos de regresión de Poisson para la cuantificación de los resultados. Y los modelos finales se expresaron como riesgo relativo (RR) y riesgo atribuible poblacional (RAP).

*Resultados:* Se observó que Leq día tiene los siguientes impactos en el BPN: al inicio de la gestación, en el segundo trimestre y en la semana de nacimiento. NO<sub>2</sub> tuvo un impacto en el segundo trimestre. En el caso de PP, lo siguiente: Leq día en el segundo trimestre, Leq noche en la semana antes del nacimiento y PM<sub>2.5</sub> en el segundo trimestre. En el caso de MFT, se observaron impactos tanto para PM<sub>2.5</sub> en el tercer trimestre como para la temperatura mínima. O<sub>3</sub> resultó significativo en el primer trimestre para BPN y PP, y en el segundo trimestre para MFT.

*Conclusiones:* Las concentraciones de PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, el ruido y la temperatura, influyen en el promedio semanal de nacidos con BPN, PP y MFT en el municipio de Madrid en el periodo de análisis. Destacándose, el impacto de estas variables sobre los meses centrales de gestación y el impacto que durante todo el embarazo ejerce el ruido diurno en el BPN. Por todo ello, la exposición a los factores ambientales analizados debe controlarse en miras a reducir la morbi-mortalidad perinatal.

*Palabras clave:* Factores ambientales, contaminación del aire, partos prematuros, bajo peso al nacer

## 1. Introducción

En el último informe publicado por la Red Euro-PERISTAT (Euro-Peristat Project 2013), el bajo peso al nacer (BPN), definido como los bebés nacidos con peso inferior a 2500 gramos (UNICEF, WHO 2004); y el parto prematuro (PP) que son los partos anteriores a las 37 semanas de gestación (UNICEF, WHO 2004), presentaron una tendencia creciente en Europa con rangos de prevalencia de 15-16% y 5-13% respectivamente. Situándose el PP como la principal causa a nivel mundial de muerte neonatal durante el primer mes de vida, la segunda tras las neumonías en el grupo de menores de 5 años. En los países desarrollados, el PP es causa principal de morbi-mortalidad perinatal (Curran 2014) con consecuencias en salud que van desde retraso del crecimiento físico y cognitivo (Duncan and Magnuson 2013) hasta un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades de carácter crónico e infeccioso en el futuro (Curran 2014; Wang et al. 1997). El BPN puede producir igualmente discapacidades para toda la vida por afectación del aparato respiratorio, circulatorio y neurológico (Martin et al. 2002; Osmond and Barker 2000). A día de hoy, estos resultados adversos al nacimiento suponen por tanto una gran carga en salud a nivel social y económico (Petrou, Sach, and Davidson 2001). A pesar de la trascendencia, su etiología sigue siendo incierta, existiendo evidencia científica en la actualidad que sitúa como posibles factores de riesgo la contaminación química del aire (Iñiguez et al. 2016), la distancia con el tráfico rodado (Dadvand et al. 2014), el nivel de ruido (Gehring et al. 2014) y la temperatura ambiental (Schifano et al. 2013). Por otro lado, se ha demostrado que la etapa de desarrollo intrauterino no está exenta de riesgos para el feto (Goldman and Koduru 2000; Olsen 2000), el impacto en salud se produce incluso a concentraciones de contaminante menores que en el caso de los adultos (Weiss and Landrigan 2000).

El material particulado  $PM_{2.5}$  y la materia ultrafina por su reducido tamaño (menor a  $0.1 \mu m$ ) y composición antrópica, tras ser inhalado y alcanzar el torrente circulatorio puede provocar estrés oxidativo (Burton and Jauniaux 2011; Hoogendoorn et al. 2012) y un estado pro-inflamatorio (Risom et al. 2005) y pro-trombótico (Martinelli et al. 2013) con la subsiguiente hipoperfusión placentaria; que si es grave, puede producir muerte fetal y si es leve, además de hipertensión arterial materna (Babisch and Kamp 2009) tendrá como consecuencia un retraso del crecimiento intrauterino por un menor aporte de oxígeno y nutrientes (Erickson and Arbour 2014). Con respecto a los óxidos contaminantes ( $NO_x$ ,  $NO_2$  y  $O_3$ ) es conocido que el principal órgano diana en población infantil es el aparato respiratorio, produciendo un aumento de la respuesta inflamatoria por un mal funcionamiento de los macrófagos alveolares (Li et al. 2002), que puede producir la exacerbación de patologías respiratorias de base (asma), dificultad respiratoria con dolor y tos, y un mayor riesgo de infección pulmonar. En el caso concreto del  $O_3$  se tiene constancia incluso de que puede desencadenar problemas cardiovasculares por reducción del diámetro de vasos sanguíneos (Park et al. 2005).

Existe una menor evidencia científica con respecto a la contaminación acústica y sus efectos sobre estas variables al nacimiento (Díaz and Linares 2016). Se sabe que la exposición a ruido ocupacional y de aviones (Figa-Talamanca 2006) produce disminución de la edad gestacional (Magann et al. 2005) y retraso del crecimiento intrauterino, pero no que afecte al BPN, a excepción de si éste se dio en un parto a término (Gehring et al. 2014). En cuanto a su mecanismo de actuación se considera al ruido un factor ambiental estresante que afecta al crecimiento fetal de forma directa y/o indirecta por activar el sistema endocrino de los sujetos expuestos (Dancause et al. 2011), produciendo hipertensión arterial materna (Okun et al. 2009) y aumento por tanto de los resultados adversos durante el embarazo y nacimiento (Babisch and

Kamp 2009; Gehring et al. 2014). También se ha establecido relación entre el ruido nocturno y la perturbación del sueño por considerarse factor estresante (Dunkel Schetter and Tanner 2012).

Finalmente, el desconocimiento del impacto que la temperatura ambiental ejerce en los resultados adversos al nacimiento es igualmente amplio. Hay estudios que la relacionan con el BPN durante el embarazo (Dadvand et al. 2014; Pereira et al. 2012) y en el tercer trimestre (Kloog et al. 2015) y con el PP a lo largo del embarazo (Kloog et al. 2015) por asociación positiva con las temperaturas cálidas sin observarse para las frías (Schifano et al. 2013), con la disminución de la edad gestacional (Dadvand et al. 2013) y con la muerte al nacimiento (Strand et al. 2012). Para este factor de riesgo tampoco se han obtenido resultados concluyentes de la magnitud del efecto, ni de posibles ventanas de susceptibilidad (Carolan-Olah and Frankowska 2014) y al igual que ocurría con la contaminación acústica, su efecto puede verse influenciado por los contaminantes químicos (Wang et al. 2013). Entre sus posibles mecanismos fisiológicos se plantea también el de ser factor estresante ambiental (sobre todo la temperatura cálida) que desencadena pre-eclampsia y dificultad para la conciliación del sueño (Okun et al. 2009). Añadir además: primeramente que las características fisiológicas propias de la mujer embarazada las hace más susceptibles a sufrir estrés térmico por cambios de temperatura (Strand et al. 2012); y secundariamente, que el metabolismo fetal supone a su vez un aumento de la producción interna de calor (Wells and Cole 2002).

Recientemente, se están realizando trabajos con un diseño de análisis de series temporales en relación a los resultados adversos al nacimiento y diversos factores ambientales (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Díaz and Linares 2016; Schifano et al. 2013). Esto es porque este diseño presenta menor coste económico y temporal que otros diseños epidemiológicos clásicos como los estudios de cohortes o casos-control. Aunque este tipo de diseño presenta menor fuerza en inferir la asociación causal; los estudios de series temporales presentan la ventaja de poder establecer asociaciones en las que los factores individuales de exposición que no cambian a lo largo del tiempo (p.ej. hábito tabáquico) no representan un sesgo, puesto que lo se detecta son asociaciones temporales estadísticamente significativas entre el factor de exposición y el evento en salud (Recio et al. 2016). Por la generalización de la exposición a los factores de riesgo ambiental urbano, este campo de estudio es un área clave en el que la salud pública debe focalizar sus esfuerzos, ya que parte de los efectos a corto-largo plazo en salud, a nivel social y económico pueden verse disminuidos con la toma adecuada de decisiones en materia de prevención.

El objetivo del presente trabajo es analizar y cuantificar mediante un análisis de series temporales el impacto que suponen los factores de riesgo ambiental urbano –contaminación química, niveles de ruido y temperatura- al que las mujeres embarazadas están expuestas durante las 37 semanas anteriores al parto a término en el número de nacimientos con BPN (<2500 gramos), PP (<37 semanas de gestación) y MFT (muerte dentro de las primeras 24 horas de vida) en el municipio de Madrid durante el periodo 2001-2009; determinando a su vez la posible existencia de ventanas de susceptibilidad durante el desarrollo intrauterino.

## 2. Metodos

### 2.1. Área de estudio

La ciudad de Madrid es un área metropolitana situada en la región central de España y caracterizada por una elevada densidad de población. Con una intensidad media diaria mayor a 100,000 vehículos circulando por la ciudad (Ministerio de Fomento Gobierno de España 2014), el tráfico rodado es la principal fuente de emisión de contaminantes y ruido urbano (Tobías, Recio, et al. 2015). Junto con las características propias de su parque de vehículos –elevada antigüedad y elevado número de vehículos tipo diésel (DGT 2015; Prieto et al. 2014)- contribuyen a que Madrid presente episodios estacionales de niveles altos de contaminación atmosférica. Estas superaciones se ven favorecidas a su vez por la estabilidad meteorológica -bajas precipitaciones, altas temperaturas e intrusiones de polvo del Sáhara (AEMET 2014)- propias de dicho municipio.

### 2.2. Población de estudio

La población de estudio se constituyó a partir de todos aquellos nacimientos únicos cuyas madres residían en la ciudad de Madrid y para los cuales se presentaron certificados de nacimiento entre el 01 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2009. Los datos fueron facilitados por la Dirección General de Economía Estadística e Innovación Tecnológica de la Comunidad de Madrid. A partir de esta distribución diaria de nacimientos se contabilizaron todos aquellos nacimientos que presentaron bajo peso al nacer (BPN) (peso del nacido < 2500g; Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión (CIE-10): P07.0-P07.1), aquellos nacimientos con que fueron prematuros (PP), (parto producido antes de las 37 semanas de gestación; CIE-10: P07.2-P07.3) y aquellos nacimientos que habían sido nacimientos muertos y/o nacimientos vivos que fallecieron en las primeras 24 horas de vida, mortalidad fetal tardía (MFT) (Woods 2008).

### 2.3. Diseño del estudio

Para evaluar el impacto a corto plazo de las variables ambientales -contaminación química, nivel de ruido y temperatura - sobre las variables adversas al nacimiento BPN, PP y MFT en la ciudad de Madrid de 2001 a 2009, se realizó un análisis de series temporales. Para la cuantificación del efecto se utilizaron modelos de regresión Poisson, obteniéndose un modelo final para cada una de las variables adversas al nacimiento.

### 2.4. Exposición

Las variables ambientales se crearon a partir de los promedios semanales, calculados a su vez a partir de las medias diarias de datos espacialmente agregados.

- Contaminación química: concentraciones medias diarias ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) de dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ), de material particulado con diámetro menor a 2.5 micras ( $\text{PM}_{2.5}$ ) y de ozono troposférico ( $\text{O}_3$ ). Suministrados por la Red de Vigilancia de la Calidad del Aire

del Ayuntamiento de Madrid (Ayuntamiento de Madrid 2014), compuesta por 27 estaciones de tipo urbano de fondo.

- Contaminación acústica: niveles de ruido medio diario (dB(A)) para nivel equivalente de ruido diurno (7-23 horas) (Leq día) y para nivel de ruido equivalente nocturno (23-7 horas) (Leq noche). Aportados por las 26 estaciones de la Red fija de Control de la Contaminación Acústica del Ayuntamiento de Madrid (Ayuntamiento de Madrid 2014).

Para estimar los niveles medios diarios de los contaminantes se consideran los valores promedios crudos validados por los monitores, asumiéndose este valor sin utilizarse modelo alguno de contaminación del aire o ruido, como el valor de exposición de las mujeres embarazadas que residen en la ciudad de Madrid durante el periodo de estudio.

- Temperatura diaria mínima y máxima (°C), con humedad relativa en el aire (%) y presión atmosférica (hPa) de la ciudad de Madrid. Valores cedidos por la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET 2014) para el periodo 2001-2009.

Además, se controló por tendencia lineal, estacionalidad y naturaleza autorregresiva de la propia serie y por la covariable semanas del mes. Añadiéndose además la variable de contaminación polínica (promedios semanales de la concentración media diaria de *Gramineae*, *Platanaceae*, *Olea europaea* (Olivo) y *Cupresaceae* medidos en granos de polen/m<sup>3</sup>) facilitados por la estación de Red Palinológica de la Comunidad de Madrid (PALINOCAM).

### 2.5. Análisis estadístico

Debido a la naturaleza propia de las variables BPN, PP y MFT se utilizaron para su análisis modelos de regresión de Poisson sobredispersos y autorregresivos (Tobias et al. 2001). Se controlaron la tendencia de las series, las periodicidades anuales y semestrales, mediante funciones de seno y coseno. Los contaminantes químicos (PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub>), los niveles de ruido (Leq día y Leq noche) y la temperatura máxima y mínima se introdujeron en el modelo como componentes lineales, controlando por las autocorrelación de las series.

Para determinar los retardos en los que se establecen asociaciones estadísticamente significativas entre las variables ambientales de análisis y las variables de resultado neonatal, se crearon variables retrasadas hasta 37 semanas en relación a la fecha del parto, por ser de 37 la duración en semanas de una gestación a término y la frontera temporal entre un parto considerado prematuro (<37 semanas) y uno a término (≥37 semanas) (Howson, Kinney, and Lawn 2012). Es decir, que durante el proceso de modelización si una variable ambiental resulta significativa en el retardo 30, indicaría que esa asociación significativa se produce 30 semanas antes del parto, o sea, en la semana 7 de la gestación, alrededor de la finalización del segundo mes de gestación o primer trimestre de gestación. Sólo se introdujeron en los modelos de regresión Poisson aquellos retardos que fueron estadísticamente significativos o retardos explicativos. Para determinar los retardos explicativos, se realizaron previamente funciones de correlación cruzada (FCC) entre los residuos de las series preblanqueadas. El preblanqueo utilizado fue el basado en la metodología de Box-Jenkins (Makridakis 1978). Este método consiste en la modelización con un modelo ARIMA de cada variable independiente ambiental y aplicar dicho modelo a la variable dependiente (BPN, PP y MFT). De este modo, se eliminan las estacionalidades y autocorrelaciones análogas entre ambas series. Como resultado de la aplicación del modelo ARIMA a ambas series se obtienen sus residuos (diferencia entre el valor

predicho y el valor real). Las FCC se establecen entre los residuos de ambas series preblanqueadas. Los retardos explicativos en los que existen correlaciones estadísticamente significativas son los que se introducen en el proceso de modelización posterior.

Finalmente, con “backward stepwise regression” se obtuvo el mejor modelo explicativo final para cada una de las variables adversas al nacimiento analizadas. Durante el proceso de modelización sólo se incluyeron los retardos explicativos de las variables ambientales, excluyendo aquellos que no eran retardos estadísticamente significativos. Estos retardos estadísticamente significativos fueron proporcionados por las FCC realizadas previamente.

Los resultados de estos modelos, se expresaron en forma de riesgo relativo (RR) con  $p < 0.05$  para cada aumento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en los contaminantes químicos del aire, para cada aumento de un 1 dB(A) en los niveles de ruido, y para cada aumento o disminución de  $1^\circ\text{C}$  de la temperatura máxima. Sobre la base del RR se calculó el riesgo atribuible proporcional (RAP) asociado con la siguiente fórmula:  $\text{RAP} = [(\text{RR}-1) / \text{RR}] \times 100$  (Coste and Spira 1991).

El análisis estadístico al completo se llevó a cabo con los programas de software: SPSS Statistics v15.0 (IBM Company) y Stata/SE 11.0 (StataCorp LP)..

### 3. Resultados

La tasa bruta de nacimientos por cada 1000 habitantes en el periodo 2001-2009 fue ligeramente superior a la nacional, siendo de 11.8 en la ciudad de Madrid y de 10.6 en España (INE 2015). A lo largo del periodo de estudio se registraron un total de 298,705 nacimientos en la ciudad de Madrid, y de ellos el 13.3% (39,583 nacimientos) tuvieron bajo peso al nacer, el 8.2% (24,586 nacimientos) fueron partos prematuros y el 0.41% (1,214 nacimientos) nacimientos fallecidos en las primeras 24 horas de vida.

En la Tabla 1, se pueden observar los estadísticos descriptivos de las variables ambientales contaminación del aire, nivel de ruido y temperatura, y de la variable de control polen. En el período analizado, el valor de la OMS para las concentraciones diarias de  $\text{PM}_{2.5}$  (Lodge 1988), se ha superado en 329 días (10.0%). Para los valores de  $\text{NO}_2$ , las pautas de la OMS son para los medios anuales, para este contaminante el valor se ha superado todos los años en el período analizado. Para los valores de ozono, el valor de las pautas de la OMS es para la media de 8 horas, y en el estudio no consideramos esta medida, solo la media diaria para calcular la media semanal. En cuanto a niveles de contaminación acústica, el ruido urbano es el contaminante ambiental que presenta mayor número de superaciones de los valores guía de la OMS, tanto para el día como para la noche en el periodo analizado: el valor medio de  $\text{Leq}$  día fue de 64.6 dB(A), con un valor máximo diario de 69.0 dB(A), mientras que el valor medio de  $\text{Leq}$  noche fue de 59.4 dB(A), con un valor máximo diario de 67.5 dB(A). En total, los valores de referencia de la OMS (WHO 2000) se excedieron en el 45% de los días y en el 100% de las noches durante el periodo analizado. En lo que se refiere a la temperatura, durante el periodo de estudio, hubo olas de calor de 216 días (6.6 %) y olas de frío en 34 días (1.0%).

En la Figura 1, se muestran a modo de ejemplo, cuatro FCC que se realizaron para determinar los retardos explicativos. En la figura 1a se representa la FCC entre los residuos de la serie preblanqueada mediante modelización ARIMA de la variable ambiental, ruido medio diurno



(Leq día) y los residuos de la serie de promedios semanales de nacimientos con bajo peso al nacer (BPN), estableciéndose los retardos explicativos en los lags 0, 16 y 34. Estos retardos son los que luego aparecen estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) en el proceso de modelización Poisson. El significado de estos retardos explicativos es que el efecto del Leq día tiene impacto sobre las 37 semanas de gestación (lag 0) o en el tercer trimestre de embarazo; sobre la semana de gestación 21 (lag 16) aproximadamente el quinto mes de embarazo o el segundo trimestre del embarazo y por último sobre la semana de gestación 3 (lag 34) que corresponde alrededor del primer mes o primer trimestre de embarazo. De la misma forma, la figura 1b, muestra los retardos explicativos significativos que se establecen entre los residuos de la serie preblanqueada de los promedios semanales de  $PM_{2.5}$  y los PP, identificándose el retardo explicativo en el lag 20 (semana 17 de gestación, segundo trimestre) como puede observarse en la gráfica. Por último, en la figura 1c se muestra la FCC obtenida entre los residuos de la serie preblanqueada de los promedios semanales de  $O_3$  y la variable MFT identificándose el retardo explicativo en el lag 13 (semana 24 de gestación, segundo trimestre). La figura 1d muestra los retardos explicativos significativos que se establecieron entre los residuos de la serie preblanqueada de los promedios semanales de  $NO_2$  y PP, identificándose el retardo explicativo significativo en el lag 17 (semana 20 de gestación, segundo trimestre), como puede verse en la figura.

En la Tabla 2, se muestran los RR y RAP de los modelos de regresión Poisson junto con todos los retardos que resultaron significativos ( $p < 0.05$ ) en las FCCs realizadas entre todas las variables ambientales analizadas y las variables resultado al nacer BPN, PP y MFT. Para el BPN, se obtuvieron como contaminantes significativos el ruido diurno (Leq día) a lo largo de varias fases del embarazo: en el primer trimestre, con un  $RR = 1.033$  (IC al 95%: 1.027, 1.040), en el segundo trimestre,  $RR = 1.044$  (1.037, 1.052), y en el tercer trimestre de embarazo,  $RR = 1.014$  (1.008, 1.020). El impacto de los contaminantes químicos sobre el BPN se reparte entre el  $NO_2$  en dos puntos del segundo trimestre del embarazo, con un  $RR = 1.014$  (1.011, 1.017) correspondiente al retraso 20, y con un  $RR = 1.011$  (1.007, 1.014) correspondiente al retraso 14, junto con un RAP de 2.45%. De manera similar, el  $O_3$  tuvo un efecto estadísticamente significativo en el primer trimestre del embarazo. El efecto de la temperatura máxima fue estadísticamente significativo en el segundo trimestre del embarazo, con un  $RR = 1.003$  (1.002, 1.004).

En el caso del PP, las variables ambientales, el ruido diurno y el ruido nocturno, fueron significativas, con Leq día en el segundo trimestre de embarazo que registró un  $RR = 1.031$  (IC al 95%: 1.024, 1.039) y Leq noche en el tercer trimestre que registró un  $RR = 1.020$  (IC95%: 1.012, 1.028). Los contaminantes químicos que tuvieron un impacto en el PP fueron las concentraciones de  $PM_{2.5}$  en el segundo trimestre, con un  $RR = 1.026$  (1.018, 1.034), y  $O_3$ , nuevamente en el primer trimestre de embarazo.

En el caso de la MFT, los tres contaminantes químicos analizados demostraron ser relevantes: el  $O_3$ , en un posterior al de los dos resultados anteriores, es decir, en el segundo trimestre, con un  $RR = 1.155$  (1.147, 1.163); las  $PM_{2.5}$  en el tercer trimestre, con un  $RR = 1.115$  (1.103, 1.126); y el  $NO_2$  también en el último tercio del embarazo, con un  $RR = 1.028$  (1.023, 1.033). Si bien no se encontraron resultados estadísticamente significativos para la contaminación acústica, sí que se encontró evidencia con la temperatura mínima en el tercer trimestre de embarazo, con un  $RR = 1.037$  (1.035, 1.039).

## 4. Discusión

Los estadísticos descriptivos obtenidos para las variables adversas al nacimiento en la ciudad de Madrid (Tabla 1) coinciden con los datos presentados para España por la Red EuroPERISTAT (Parlamento Europeo 2008); situándolo como uno de los países de la UE con mayor número de nacimientos con BPN y PP, pero con una tasa de MFT de las más bajas de Europa (3.7 fallecimientos por 1000 nacidos) siendo este último indicador de la elevada calidad asistencial de los servicios neonatales prestados.

Con respecto a los datos sobre contaminación química analizados durante el periodo de estudio, se debe tener en cuenta que los resultados relacionados con la superación de los valores de referencia de la OMS no son comparables con los resultados del estudio aquí presente, ya que las cifras de PM hacen referencia a cifras diarias y el NO<sub>2</sub> a los valores anuales. A pesar de que los planes de prevención de la contaminación del aire en Madrid se activan por la superación de los valores por hora de NO<sub>2</sub> establecidos por la Directiva Europea (Parlamento Europeo 2008), esto no implica el cumplimiento de los valores de emisión legales de PM<sub>2.5</sub> marcados por la Unión Europea (UE). La razón de esto es que las concentraciones de PM de la UE se refieren a valores medios anuales y, por lo tanto, no entran en el plan que tiene como propósito el desencadenar medidas de intervención inmediata, como ocurre con el caso del NO<sub>2</sub> (Linares, Díaz, and Tobías 2009). Los datos publicados en el último informe de calidad del aire de Madrid (Acción 2015) resaltan el incumplimiento de los límites legales para las concentraciones de NO<sub>2</sub> y apuntan a problemas futuros con respecto al O<sub>3</sub>. No obstante, desde el punto de vista de los efectos en salud, en el área metropolitana de Madrid, son las concentraciones de PM<sub>2.5</sub> las que tienen el mayor impacto en la población en general, en los niños y en las personas mayores de 75 años (Jiménez et al. 2009; Linares and Díaz 2010; Linares et al. 2009).

En relación a los resultados obtenidos para los nacimientos analizados con BPN, la variable de ruido diurno es la que presenta mayor impacto a lo largo del periodo gestacional, mostrando efecto sobre la semana 3 de gestación (primer trimestre), la semana 21 (segundo trimestre) y la semana 37 (tercer trimestre) de gestación; estos resultados concuerdan con lo observado en un anterior trabajo (Gehring et al. 2014) en el que, de forma similar al nuestro, se realizó un estudio conjunto del efecto de la contaminación química, contaminación acústica y temperatura, mostrando también la existencia de efecto sobre el BPN atribuible al ruido. Por otra parte, hay que resaltar la importancia que tiene el hecho de que se haya establecido asociación con esta variable de forma continua a lo largo de todo el embarazo, que apuntan a que el ruido parece actuar como factor estresante sobre la mujer embarazada provocando un aumento de su presión arterial (Beltran, Wu, and Laurent 2013; Hohmann et al. 2013; Okun et al. 2009), un aumento del riesgo de resultado adverso al nacimiento (Babisch and Kamp 2009) y un mayor riesgo *a posteriori* de desarrollar enfermedad cardiovascular en la propia madre (Charlton et al. 2014). Los resultados encontrados para los promedios semanales de NO<sub>2</sub> y su influencia sobre el BPN también son destacables y parecen producirse de forma acumulativa (Estarlich et al. 2011) en el segundo trimestre del embarazo, y obteniéndose en nuestro estudio RRs superiores a los referenciados en estudios anteriores (Pedersen et al. 2013). La asociación se ha detectado en la semana 17 y 23 de gestación: este intervalo temporal, es similar al recogido en estudios de cohortes españoles publicados hasta la fecha en los cuales se observa una disminución en el peso y tamaño fetal estimado de hasta un 9% por aumentos superiores a la mediana de 38 µg/m<sup>3</sup> de concentración de NO<sub>2</sub> en las semanas 20 y/o 32 de gestación (5º y 8º

meses de gestación respectivamente) (Iñiguez et al. 2012). En otros trabajos en cambio, a pesar de no haberse hallado asociación para los meses del 1º al 7º, sí que se observó en el 8º con aumentos de 13.6 ppb de NO<sub>2</sub> llegando a producir una disminución de hasta 34 gramos (IC del 95%: -70 gr, 3gr) del peso al nacer (Rich et al. 2015). En nuestro trabajo, no se ha obtenido efecto de los promedios semanales de PM<sub>2.5</sub> sobre el BPN, sin embargo ésta es una asociación que se ha establecido con elevada significación estadística en numerosas ocasiones (Stieb et al. 2012; Zhu et al. 2015), incluso para niveles menores a los límites legislados (Pedersen et al. 2013), y en concreto en relación con trazas de potasio y titanio que pudiesen ser transportadas por este tipo de partículas (Bell et al. 2012). Por otro lado, meta-análisis como el de Bonzini en 2010 (Bonzini et al. 2010) demostraron una mayor relación de las PM<sub>2.5</sub> con el BPN que con los PP, variable esta para la que en nuestros análisis si muestran asociación estadísticamente significativa las PM<sub>2.5</sub>. Otro ejemplo del efecto de las mismas sobre el BPN se recoge en el estudio llevado a cabo en Beijing (Rich et al. 2015) en el que se muestra una disminución del peso al nacer de 18 gramos (IC del 95%: -32 gr, -3 gr) por aumentos de 19.8 µg/m<sup>3</sup> de las concentraciones de PM<sub>2.5</sub> alrededor del 8º mes de gestación. Atribuimos la no existencia de asociación en nuestro análisis a la alta colinealidad existente con la variable Leq día, puesto que PM<sub>2.5</sub> y ruido comparten en la ciudad de Madrid la misma fuente principal de emisión que es tráfico rodado. Respecto a los resultados encontrados en nuestro trabajo para la variable temperatura máxima y el riesgo de BPN, el impacto se establece en el lag 14, correspondiente a la semana 23 de gestación, segundo trimestre de gestación. También se ha reportado asociación en estudios previos (Pereira et al. 2012; Strand et al. 2012), en los cuales incluso se llegó a ocasionar una reducción de 1.7 gramos de peso para aumentos de temperatura por encima de 29.4°C (Ng and Horton 2016).

En cuanto a los resultados obtenidos para los PP analizados, se observa que los niveles de ruido tuvieron un impacto en dos formas: Leq día tuvo impacto en la semana 21 de gestación (segundo trimestre), a mitad del embarazo coincidiendo con el retardo explicativo para BPN; y Leq noche, tuvo una asociación estadísticamente significativa en la semana 36 (tercer trimestre) del embarazo. En el caso de PP, el ruido actúa como factor estresante, que genera hipertensión gestacional (Beltran et al. 2013; Hohmann et al. 2013; Okun et al. 2009) y puede adelantar el momento del parto. De igual modo, perturba el sueño nocturno y produce un aumento de los resultados adversos al nacimiento según lo recogido por algunos trabajos previos (Dunkel Schetter and Tanner 2012; Figa-Talamanca 2006; Hobel and Culhane 2003), pero no por otros, en los que no se observó relación alguna (Dzhambov, Dimitrova, and Dimitrakova 2014). En cuanto al impacto de los promedios semanales de PM<sub>2.5</sub> y PP (efecto en la semana 17, segundo trimestre de gestación), también se ha observado asociación en estudios anteriores (Dadvand et al. 2013; Ferguson, O'Neill, and Meeker 2013; Nieuwenhuijsen et al. 2013; Shah and Balkhair 2011; Stieb et al. 2012) y en otros no (Johnson et al. 2016). Para los promedios semanales de NO<sub>2</sub> no se ha observado asociación coincidiendo con lo mostrado en estudios previos (Johnson et al. 2016). En cambio, la no existencia de asociación con la temperatura es algo que llama la atención en los resultados obtenidos respecto a prematuridad, por ser ésta una de las variables adversas al nacimiento que con mayor frecuencia se asocia a las temperaturas elevadas (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Auger et al. 2014; Carolan-Olah and Frankowska 2014; Schifano et al. 2013). Las altas temperaturas se consideran un factor potencial de estrés agudo para la población general, más aún en las mujeres embarazadas, convirtiéndolas en un grupo de especial susceptibilidad en episodios de olas de calor. De hecho, en el estudio de Schifano en Roma (Schifano et al. 2013) se mostró un efecto inmediato de las altas temperaturas en el

aumento del riesgo de PP, siendo éste de hasta un 20% mayor por cada 10°C de aumento de temperatura en los dos últimos días de gestación. Además, se observó una modificación del efecto de la temperatura cuando se introduce en la modelización la variable O<sub>3</sub>, para la que sí aparecen resultados estadísticamente significativos en nuestro análisis. Quizá la utilización de promedios semanales en cuanto a temperatura máxima y mínima y la no especificación de episodios de olas de calor en nuestro análisis sean los factores que se encuentren detrás de esta falta de asociación con la temperatura.

Para los resultados obtenidos respecto a la MFT, indicar que el efecto de los contaminantes químicos sobre la mortalidad se produce, en general a más a corto plazo respecto al momento del parto que para el BPN y los PP. La asociación observada en el tercer trimestre de gestación para los promedios semanales de PM<sub>2.5</sub> (semana 31) y de NO<sub>2</sub> (semana 33) concuerda con lo recogido en estudios anteriores, y el mecanismo acumulativo anteriormente comentado podría estar detrás de estos resultados (Lai, Tsang, and Wong 2013). Por lo que respecta a la asociación encontrada con la MFT a mitad del embarazo con los promedios semanales de O<sub>3</sub> (semana 24), también se ha referenciado como resultado en un estudio reciente (Green et al. 2015) pero la asociación se mostró más tardíamente en el tercer trimestre. Hay que señalar en este punto, que el conocimiento a día de hoy sobre el efecto de dicho contaminante en las variables adversas al nacimiento es incierto, existiendo estudios en los que no se ha reportado asociación (Brauer et al. 2008) y otros en los que se ha asociado incluso como posible factor protector (Ha et al. 2014). En cuanto al efecto de la temperatura, reflejar que la relación encontrada en nuestro análisis para la temperatura máxima (semana 17, segundo trimestre) y temperatura mínima (semana 35, tercer trimestre) (Schifano et al. 2013; Strand et al. 2012), pero no concuerda con lo hallado en un estudio recientemente publicado en el área de Manhattan (Ngo and Horton 2016) en el cual se vio relación con la temperatura mínima.

Como conclusión, señalar que, el presente trabajo refleja que la exposición materna a los factores ambientales NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> y O<sub>3</sub>, ruido y temperatura a lo largo del periodo 2001-2009 en la ciudad de Madrid, supone un mayor riesgo en los resultados adversos al nacimiento: BPN, PP y MFT. Destacando el efecto del ruido, ya que no sólo actúa de forma continuada a lo largo de todo el embarazo, sino porque también lo hace de forma aguda como factor precipitante del parto. Por todo ello, y por su impacto a corto-largo plazo en salud, a nivel social y económico, hacen de este campo, de su investigación y de su evaluación, un área clave en el que la salud pública debe focalizar sus esfuerzos, en vista de poder actuar mediante acciones en materia de prevención primaria sobre estas causas ambientales modificables.

## 5. Agradecimientos

Este estudio fue financiado por una beca “Miguel Servet tipo 1”, así como por una beca del Fondo de Investigación Sanitaria (Fondo de Investigaciones Sanitarias/Proyecto FIS ENPY 1001/13) del Instituto de Salud Carlos III.

## 6. Tablas

**Tabla 1.**

Estadísticos descriptivos de las variables resultado adverso al nacimiento, variables de exposición ambiental y variables control: Madrid, 2001-2009.

Variable	Tamaño de la muestra (número de semanas) <sup>a</sup>	Media	Desviación estándar	Mín.	Máx.
Bajo peso al nacer (< 2,500 gramos)	470	7.0	1.1	3.9	10.1
Parto prematuro (< 37 semanas de gestación)	470	7.5	1.5	3.4	12.1
Muerte fetal tardía (< a las primeras 24 horas de vida)	470	3.7	2.3	0.0	10.0
PM <sub>2.5</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	314 <sup>b</sup>	17.1	5.5	6.6	41.7
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	470	59.4	12.5	30.1	107.2
O <sub>3</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	470	35.7	16.1	5.4	75.0
Leq día (dB(A))	470	64.6	0.9	61.6	67.5
Leq noche (dB(A))	470	59.4	0.9	56.6	63.0
T <sub>máx</sub> (°C)	470	20.2	8.4	3.7	36.7
T <sub>mín</sub> (°C)	470	10.4	6.3	-2.0	23.7
Cupresaceae (granos/m <sup>3</sup> )	470	19.3	63.3	0.0	690.9
Olea europaea (olive) (granos/m <sup>3</sup> )	470	3.3	15.8	0.0	213.1
Platanaceae (granos/m <sup>3</sup> )	470	21.9	120.1	0.0	1635.6
Poaceae (Gramineae) (granos/m <sup>3</sup> )	470	7.3	22.3	0.0	200.9

<sup>a</sup> El tamaño de la muestra fue de 470, debido a que ese es el número de semanas correspondientes a los nueve años de duración del periodo de estudio.

<sup>b</sup> El tamaño de la muestra corresponde al número de semanas en un periodo igual a seis años (314 semanas); no fue hasta el año 2004 cuando la red de control de contaminación del aire del Ayuntamiento de Madrid (*Red de Vigilancia de la Contaminación Atmosférica*) fue equipada para poder medir las PM<sub>2.5</sub>.

**Tabla 2.**

Riesgos relativos (RR) y riesgos atribuibles proporcionales (RAP) obtenidos en los modelos de Poisson para las variables bajo peso al nacer, parto prematuro y muerte fetal tardía: Madrid, 2001-2009. Se muestran entre paréntesis los retardos explicativos que han sido significativos para cada variable de exposición ambiental.

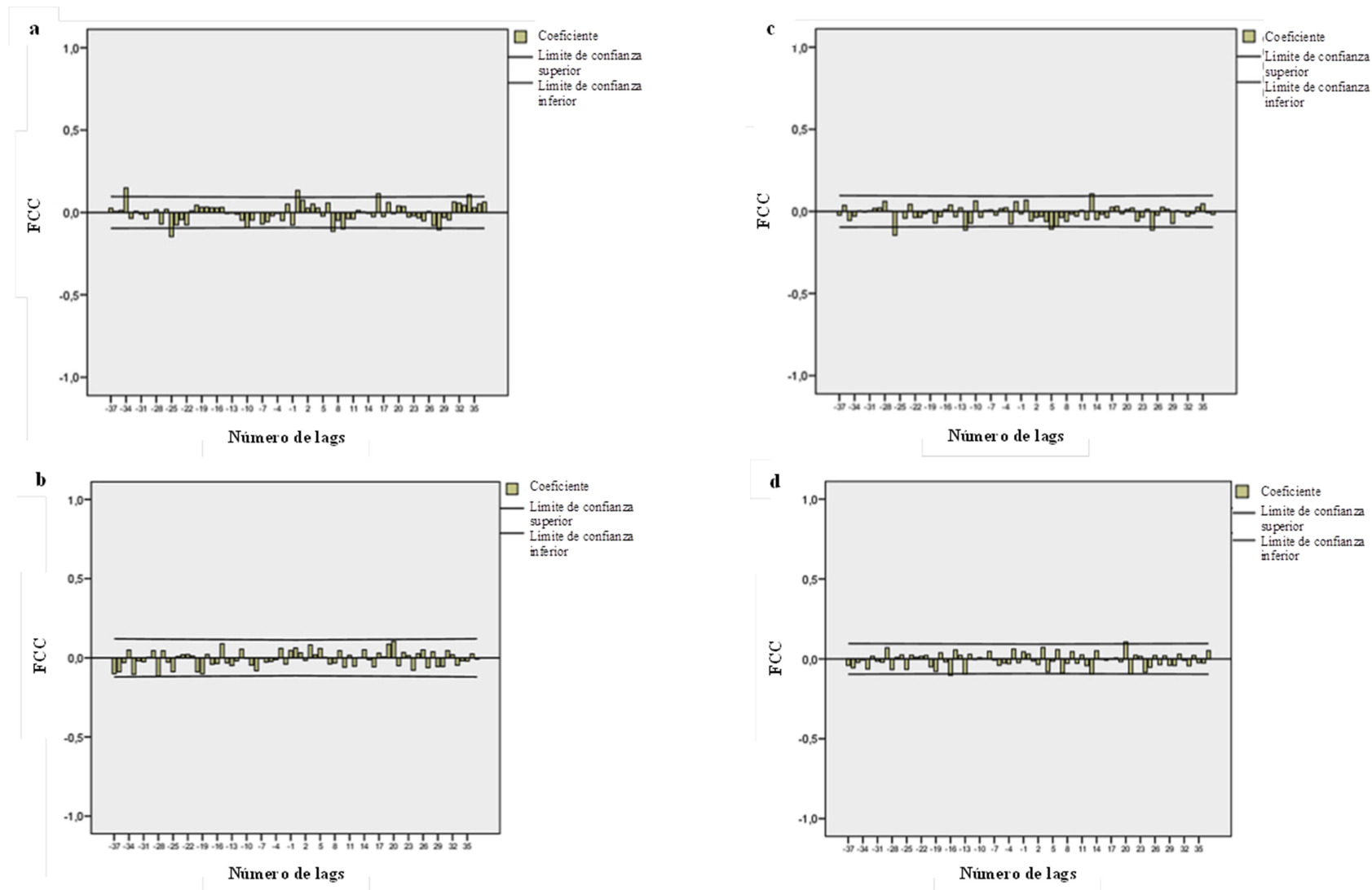
Bajo peso al nacer (< 2,500 gramos)	Semana de gestación <sup>a</sup> (trimestre)	RR			PAR (%)	PAR acumulativo (%)	p-valor
NO <sub>2</sub> (lag 14)	23 (2º trimestre)	1.011	1.007	1.014	1.06	2.45 <sup>b</sup>	0.000
NO <sub>2</sub> (lag 20)	17 (2º trimestre)	1.014	1.011	1.017	1.39		0.000
O <sub>3</sub> (lag 25)	12 (1º trimestre)	1.005	1.001	1.008	0.46	-	0.005
Leq día (lag 0)	37 (3º trimestre)	1.014	1.008	1.023	1.36	8.84 <sup>c</sup>	0.000
Leq día (lag 16)	21 (2º trimestre)	1.044	1.037	1.052	4.25		0.000
Leq día (lag 34)	3 (1er trimestre)	1.033	1.027	1.040	3.23		0.000
T <sub>máx</sub> (lag 14)	23 (2º trimestre)	1.003	1.002	1.004	0.31	-	0.000
Parto prematuro (< 37 semanas de gestación)	Semana de gestación <sup>a</sup> (trimestre)	RR			PAR (%)	PAR acumulativo (%)	p-valor
PM <sub>2.5</sub> (lag 20)	17 (2º trimestre)	1.026	1.018	1.034	2.53	-	0.000
O <sub>3</sub> (lag 25)	12 (1º trimestre)	1.011	1.007	1.014	1.05	-	0.000
Leq día (lag 16)	21 (2º trimestre)	1.031	1.024	1.039	3.05	-	0.000
Leq noche (lag 1)	36 (3º trimestre)	1.020	1.012	1.028	1.95	-	0.000
Muerte fetal tardía (< a las primeras 24 horas de vida)	Semana de gestación <sup>a</sup> (trimestre)	RR			PAR (%)	PAR acumulativo (%)	p-valor
NO <sub>2</sub> (lag 4)	33 (3º trimestre)	1.028	1.023	1.033	2.72	-	0.000
PM <sub>2.5</sub> (lag 6)	31 (3º trimestre)	1.115	1.103	1.126	10.27	-	0.000
O <sub>3</sub> (lag 13)	24 (2º trimestre)	1.155	1.147	1.163	13.40	-	0.000
T <sub>máx</sub> (lag 20)	17 (2º trimestre)	1.012	1.010	1.013	1.17	-	0.000
T <sub>mín</sub> (lag 2)	35 (3º trimestre)	1.037	1.035	1.039	3.55	-	0.000

<sup>a</sup> 37 semanas de gestación (es decir, la duración de un embarazo a término) menos el valor numérico del lag correspondiente.

<sup>b</sup> RAP acumulativo para NO<sub>2</sub>.

<sup>c</sup> RAP acumulativo para el nivel de ruido diurno (Leq día).

## 7. Figura



**Figura 1.** Funciones de correlación cruzada (FCC) entre los resultados adversos al nacimiento analizados y las diversas variables ambientales con las que se establecieron los retardos explicativos; **a.** FCC de los promedios semanales de ruido diurno (Leq día) y nacimientos con bajo peso al nacer: Madrid, 2001-2009; **b.** FCC de los promedios semanales de PM<sub>2.5</sub> y nacimientos prematuros: Madrid, 2001-2009; **c.** FCC de los promedios semanales de O<sub>3</sub> y mortalidad fetal tardía: Madrid, 2001-2009; **d.** FCC de los promedios semanales de NO<sub>2</sub> y nacimientos prematuros: Madrid, 2001-2009.

## **5.2. Efecto de los factores ambientales sobre el bajo peso al nacer en nacidos no-prematuros: un análisis de series temporales**

**Díaz J<sup>a</sup>, Arroyo V<sup>a, b</sup>, Ortiz C<sup>a</sup>, Carmona R<sup>a</sup>, Linares C<sup>a</sup>**

PLoS One

PMID: 27788159; DOI: [10.1371/journal.pone.0164741](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164741)

(a) Escuela Nacional de Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

(b) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, España.

## Resumen

*Antecedentes/objetivos:* La exposición durante el embarazo a contaminantes ambientales se ha relacionado con diferentes resultados adversos al nacimiento como lo es el BPN que puede dar lugar a discapacidades para toda la vida. A pesar de ello, a día de hoy son pocos los estudios que han intentado analizar cómo los factores ambientales pueden influir en el BPN en bebés que no prematuros. Por lo tanto este estudio buscó analizar la influencia de la contaminación del aire, los niveles de ruido y la temperatura en el bajo peso al nacer en los nacimientos no prematuros que se dieron en Madrid durante el periodo 2001-2009.

*Métodos:* Estudio ecológico-longitudinal de series temporales para evaluar el impacto de los promedios semanales de la concentración media diaria de  $PM_{2.5}$ ,  $NO_2$  y  $O_3$  ( $\mu g/m^3$ ), niveles de ruido y temperaturas en el BPN entre lactantes no prematuros durante el periodo 2001-2009. El análisis se extendió a aquellos lactantes cuyo peso al nacer estuvo entre 1500 gramos y 2500 gramos (MBPN) y los nacidos que pesaron menos de 1500 gramos (EBPN). Se crearon hasta 37 retardos de las variables ambientales con respecto a la fecha de nacimiento, y se utilizaron funciones de correlación cruzada para identificar los retardos explicativos. Los resultados se cuantificaron utilizando modelos de regresión de Poisson.

*Resultados:* Durante el periodo de estudio se produjeron un total de 298,705 nacimientos en Madrid, de los cuales 3,290 partos fueron de BPN. De estos últimos 1,492 fueron no prematuros. El  $PM_{2.5}$  fue el único contaminante que mostró una asociación con las tres variables de BPN en los nacimientos no prematuros. Esta asociación se produjo alrededor del tercer mes de gestación para BPN y MBPN (BPN: lag 23 y MBPN: lag 25), y alrededor del octavo mes de gestación para el caso de EBPN (lag 6),  $RR=1.03$  (IC95%: 1.00, 1.06). El Leq día tuvo impacto en el BPN en el lag cero, es decir, en la semana misma del parto con un  $RR=1.09$  (IC90%: 0.99, 1.19) ( $p < 0.1$ ).

*Conclusiones:* Los resultados obtenidos indican que las  $PM_{2.5}$  tuvieron influencia en el BPN. Por lo tanto la adopción de medidas destinadas a reducir el número de vehículos redundaría en una menor exposición de las mujeres embarazadas y en una posible disminución de los bebés con BPN. Para el caso del ruido, además cabe la adopción de medidas individuales como es limitar la exposición a niveles elevados de ruido durante las últimas semanas del embarazo.



## 1. Introducción

En los últimos años existen numerosas investigaciones que relacionan la exposición durante el embarazo a contaminantes ambientales químicos presentes en una atmósfera urbana con diferentes resultados adversos al nacimiento (Gehring et al. 2014; Hystad et al. 2014; Nieuwenhuijsen et al. 2013; Stieb, Chen, Beckerman, et al. 2016), incluyendo el bajo peso al nacer (BPN) (Clemente et al. 2016; Vinikoor-Imler et al. 2014). BPN, definido como aquellos bebés que nacen con un peso inferior a 2,500 gramos (UNICEF, WHO 2004), y que puede producir discapacidades para toda la vida por afectación del aparato respiratorio, circulatorio y neurológico (Martin et al. 2002; Osmond and Barker 2000). El diseño de este tipo de estudios suele ser de cohortes (Estarlich et al. 2016; Iñiguez et al. 2016; Rappazzo et al. 2014), siendo menos numerosos los que utilizan una metodología “a corto plazo” basada en el análisis estadístico y generalmente además de tipo geográfico (Coker et al. 2015; Dadvand et al. 2014). Los estudios de cohortes presentan la ventaja de evidenciar de forma más clara una relación causa-efecto, pero presentan la desventaja de ser más costosos de realizar por el largo seguimiento espacio-temporal de las personas expuestas (Damian J. Royo MA 2009). Recientemente, se están realizando trabajos con un diseño de análisis de series temporales en relación a los resultados adversos al nacimiento y diversos factores ambientales (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Díaz and Linares 2016; Schifano et al. 2013). Los estudios de series temporales además presenta la ventaja de poder establecer asociaciones en las que los factores individuales de exposición que no cambian a lo largo del tiempo no representan un sesgo (Recio et al. 2016). Desde el punto de vista de los resultados adversos al nacimiento que se analizan, tanto en los estudios de cohortes como en los análisis a corto plazo, en gran parte de ellos se consideran de forma independiente el BPN y los partos prematuros (PP), aquellos nacimientos que se producen antes de las 37 semanas de gestación. Es evidente que la prematuridad se relaciona con los nacimientos de bajo peso. De hecho, el 60% de los nacimientos que presentan BPN son PPs, siendo la prematuridad la primera causa de BPN (Gynecologists 1995); pero pese a esta evidencia, son escasos los trabajos que analizan cómo los factores ambientales pueden influir en el BPN en partos que no son prematuros (Hao et al. 2016; Pedersen et al. 2015).

Como se describió en detalle anteriormente (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016), un número creciente de estudios previos han explorado la asociación entre los contaminantes del aire y el BPN, mostrándose los hallazgos más consistentes en las asociaciones positivas que se dan con las  $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$  y  $NO_2$  (Coker et al. 2015; Guxens et al. 2014; Pereira et al. 2014). En lo que respecta al mecanismo fisiopatológico subyacente, las partículas  $PM_{2.5}$  y ultrafinas parecen ser las que más contribuyen, vinculadas a una acción conjunta entre el estrés oxidativo y el estado proinflamatorio. El estrés oxidativo se puede desencadenar por la formación directa de especies reactivas de oxígeno que entran en contacto con los radicales libres en la sangre, ya sea porque las  $PM_{2.5}$  transportan metales de transición solubles (Burton and Yung 2011), o porque los materiales orgánicos, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) (que también pueden ser transportado por las  $PM_{2.5}$ ), tienen una alta capacidad oxidativa per se y puede entrar en las células y afectar a las mitocondrias (Li et al. 2003). El embarazo provoca fisiológicamente una respuesta inflamatoria sistémica en la madre. Esta respuesta inflamatoria se ve reforzada por los procesos mencionados anteriormente, lo que lleva a la posible aparición de pre-eclampsia y otros procesos asociados con el nacimiento prematuro (Redman, Sacks, and Sargent 1999). Aunque muchos de los estudios se centran en el efecto de las PM, hay publicaciones recientes que analizan también el efecto de las concentraciones de NO, ozono y

NO<sub>2</sub>, sobre resultados adversos al nacimiento y el BPN (Brauer et al. 2008; Damian J. Royo MA 2009; Estarlich et al. 2016; Ghosh et al. 2012; Laurent et al. 2014; Zanobetti et al. 2014).

Por otro lado, recientes investigaciones están mostrando que no sólo son los contaminantes químicos tradicionales presentes en una atmósfera urbana son los que pueden influir en estos resultados adversos al nacimiento, si no que otras variables ambientales como el ruido de tráfico (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Dadvand et al. 2014; Díaz and Linares 2016; Gehring et al. 2011) y la temperatura en olas de calor y de frío (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Kloog et al. 2015; Ngo and Horton 2016; Schifano et al. 2013) pueden relacionarse tanto con PP como con BPN. Aunque los mecanismos biológicos por los cuales el ruido del tráfico y la temperatura ambiente aumentan el impacto de tener BPN no están claros, existe evidencia epidemiológica para asociarlos con el BPN a corto plazo (Carolan-Olah and Frankowska 2014). Con respecto a los niveles de ruido, poco se sabe acerca de la asociación entre el ruido del tráfico y los resultados del embarazo. Se ha planteado la hipótesis de que el estrés puede afectar el crecimiento fetal a través del sistema endocrino (Dancause et al. 2011). Además, existe evidencia que muestra un mayor riesgo de hipertensión entre los sujetos expuestos al ruido, algo que a su vez podría aumentar el riesgo de resultados adversos del embarazo (Gehring et al. 2014). Recientemente, se ha publicado un modelo integrado para explicar los efectos que produce el ruido de tráfico a corto plazo en diversas patologías. En este modelo se incluyen las respuestas de estrés crónico y agudo que podrían explicar la asociación entre el ruido del tráfico y el BPN (Recio et al. 2016).

Como se describió anteriormente (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016) en relación con el efecto de la temperatura en los resultados adversos al nacimiento, hay pocos estudios que mostraron asociaciones positivas (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Kloog et al. 2015; Schifano et al. 2013). Los resultados obtenidos por Kloog et al, señalan asociaciones entre la temperatura y el peso al nacer durante el último trimestre, y entre la temperatura, parto prematuro y BPN a lo largo de todo el embarazo, lo que indica que la temperatura durante el embarazo se asocia con un menor peso al nacer y con un período de gestación reducido. En este trabajo no se diferencia entre el efecto del calor y del frío (Linares and Díaz 2015). En otras investigaciones (Dadvand et al. 2014) se analiza exclusivamente el efecto del calor, concluyéndose que la temperatura en olas de calor puede ser un elemento estresante capaz de influir sobre el bajo peso. En la misma línea el trabajo de Arroyo et al 2016 (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016) analysed analiza el efecto del calor y del frío, y concluye que únicamente las altas temperaturas se relacionan con la prematuridad, siendo ese efecto a corto plazo independiente del de otros factores ambientales.

Por tanto el objetivo de este trabajo es, analizar la influencia de la contaminación atmosférica química, los niveles de ruido y la temperatura sobre el BPN en bebés no prematuros, mediante un diseño de series temporales en la ciudad de Madrid, identificando -cuando sea posible- los periodos más susceptibles de exposición durante el embarazo mediante los retardos explicativos significativos. La relevancia de los resultados obtenidos se encuentra en que la exposición a estas variables ambientales puede modificarse tanto a nivel de la administración, adoptando medidas que disminuyan los niveles de los factores de riesgo ambiental analizados, como a nivel de las propias mujeres embarazadas limitando su exposición personal.

## 2. Métodos

### 2.1. Población de estudio

La ciudad de Madrid es un área metropolitana densamente poblada situada en la región central de España. En el periodo de estudio, 2001-2009, tenía una población media de 3,164,245 y la tasa de natalidad por 1000 habitantes de 10.5, era ligeramente superior a la tasa nacional: 9.1 (INE 2013). La población de estudio consistió en todos los nacimientos vivos únicos de madres que residían en el área de la ciudad de Madrid y cuyos certificados de nacimiento habían sido presentados entre el 01 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2009. Se consideraron todos los partos que mostraron BPN, es decir, bebés que pesaron menos de 2500 gramos (UNICEF, WHO 2004); y de éstos se seleccionaron aquellos que correspondían a partos no prematuros. Considerando como parto no prematuro o parto a término aquellos de más de 37 semanas de gestación (Nguyen 2005). El análisis se extendió también a los partos no prematuros con muy bajo peso al nacer (MBPN), definidos como aquellos bebés cuyo peso al nacer estuvo comprendido entre 1500 gr y 2500 gr y los denominados de extremadamente bajo peso al nacer (EBPN), refiriéndose a aquellos partos no prematuros cuyos bebés pesaron menos de 1500 gr (Euro-Peristat Project 2013). Los recuentos diarios agregados se obtuvieron de la base de datos de salud perinatal de los hospitales públicos de Madrid. Estos valores diarios se agruparon en valores medios semanales, obteniéndose una media semanal, que representa el valor medio semanal utilizado en el análisis.

### 2.2. Evaluación de exposición y diseño del estudio

Se realizó un análisis de series temporales para evaluar el impacto a corto plazo de las siguientes variables ambientales. Las concentraciones medias diarias ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) de contaminantes químicos del aire, partículas de menos de 2.5 y 10  $\mu\text{m}$  de diámetro ( $\text{PM}_{2.5}$  y  $\text{PM}_{10}$ ), ozono troposférico ( $\text{O}_3$ ) y dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ), fueron suministradas por la Red Municipal de Calidad del Aire del Ayuntamiento de Madrid. Todas las mediciones se realizaron utilizando el método gravimétrico o un método equivalente (atenuación-beta). Esta red consta de 27 estaciones de fondo urbano distribuidas por toda la ciudad. Las mediciones del ruido de contaminación acústica fueron  $\text{Leq}$  día, nivel de ruido diurno equivalente (7-23 horas) en dB (A), y  $\text{Leq}$  noche, nivel de ruido nocturno equivalente (23-7 horas) en dB (A).

Para estimar los valores medios diarios de los contaminantes químicos y el ruido, la concentración diaria de cada monitor se promedió para ese monitor, y luego se calculó un promedio de toda la ciudad teniendo en cuenta la medición de todos los monitores para un día determinado. Todos los sitios de medición incluidos en el estudio debían tener al menos 75% de información completa para el período de estudio. La temperatura máxima y mínima ( $^{\circ}\text{C}$ ) en Madrid fue proporcionada por la Agencia Meteorológica del Estado (AEMET).

Estos valores diarios se agruparon en valores medios semanales para las respectivas variables. Por último, se controló la tendencia lineal, la estacionalidad y la naturaleza autorregresiva de la propia serie.

### 2.3. Análisis estadístico

Decidimos ajustar los modelos de regresión de Poisson autorregresivos y sobredispersados de las variables de resultado neonatal (controladas por tendencia y estacionalidad). Debido a su relación lineal, los contaminantes del aire (PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, O<sub>3</sub> y NO<sub>2</sub>) y los niveles de ruido (Leq día y Leq noche) se introdujeron en el modelo como componentes lineales sin umbral. Sin embargo, la relación entre la temperatura ambiente máxima y los resultados neonatales mostró el patrón en forma de V que habitualmente ya se había observado en el caso de las variables de mortalidad y morbilidad (Alberdi et al. 1998; Díaz et al. 2002). Para fines de análisis, la temperatura se introdujo en dos ramas: una para el caso del calor que se ajustó la temperatura máxima a un máximo diario de 34°C; y la otra, para el caso del frío que se ajustó la temperatura mínima a un mínimo diario de -2°C (Julio Díaz et al. 2015).

Las variables  $T_{\text{calor}}$  y  $T_{\text{frío}}$  se crearon de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} T_{\text{calor}} &= T_{\text{máx}} - 34^{\circ}\text{C} && \text{if } T_{\text{máx}} \geq 34^{\circ}\text{C} \\ T_{\text{calor}} &= 0 && \text{if } T_{\text{máx}} < 34^{\circ}\text{C} \\ T_{\text{frío}} &= -2^{\circ}\text{C} - T_{\text{mín}} && \text{if } T_{\text{mín}} \leq -2^{\circ}\text{C} \\ T_{\text{frío}} &= 0 && \text{if } T_{\text{mín}} > -2^{\circ}\text{C} \end{aligned}$$

Una vez calculados los valores diarios de  $T_{\text{calor}}$  y  $T_{\text{frío}}$ , se calcularon promedios semanales de estos valores para poder evaluar el efecto de las olas de calor y de frío sobre variables de resultado neonatal.

Para determinar los retardos en los que se establecen asociaciones estadísticamente significativas entre las variables ambientales de análisis y las variables de resultado neonatal se crearon variables retrasadas hasta 37 semanas con respecto a la fecha del parto, con el objetivo de determinar el efecto a nivel semanal. Es decir, el hecho de que una variable resulte significativa en el retardo 30 indicará que esa asociación significativa ocurrió 30 semanas antes del parto, o sea, durante la semana 7 de gestación.

Primero establecimos las funciones de correlación cruzada (FCC) entre los residuos de las series preblanquedas, siendo el preblanqueo utilizado el basado en la metodología de Box-Jenkins (Makridakis, Wheelwright, and Hyndman 2008). Este método consiste en modelizar cada variable independiente ambiental con un modelo ARIMA y luego aplicar dicho modelo a la variable dependiente (BPN), eliminando así las estacionalidades y autocorrelaciones análogas entre ambas series. Las FCCs se establecen entre los residuos de ambas series preblanquedas. Los retardos en los que las correlaciones demostraron ser estadísticamente significativas se introdujeron en el proceso de modelización posterior (retardos explicativos). Se ajustó un modelo para cada una de las variables que se considera en relación con el bajo peso. Durante el proceso de modelado, sólo hemos incluido los retardos explicativos de las variables ambientales, excluyendo aquellos que no era estadísticamente significativos.

En el caso de variables estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ), los resultados de los modelos finales se expresaron como riesgos relativos (RR) y con sus intervalos de confianza al 95%. Estos RR se mostraron para cada incremento de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en el caso de los contaminantes químicos del aire, para cada aumento de 1 dB(A) en el caso de los niveles de ruido, y para cada

aumento/decremento de un 1°C en el caso de la temperatura. A partir del RR, se calculó el riesgo atribuible (RA) asociado con ese aumento, mediante la siguiente ecuación:  $RA = [(RR - 1)/RR] \times 100$  (Coste and Spira 1991).

### 3. Resultados

Durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2009 se produjeron un total de 298,705 nacimientos en Madrid, lo que representa un promedio semanal de 635.5 nacimientos en las 470 semanas del periodo de estudio. De este total de nacimientos semanales, un promedio de 7.0 bebés al día nacieron con bajo peso (7.6 %) como puede observarse en la Tabla 1. En total, se registraron 3.290 partos con bajo peso durante el periodo analizado, de los cuales 1492 corresponden a partos no prematuros: de éstos 1176 (83.2%) son de muy bajo peso (MBPN) y 236 (16.8%) corresponden a bebés con extremadamente bajo peso (EBPN).

La Tabla 2 muestra los estadísticos descriptivos, tanto para las variables de bajo peso consideradas en el análisis para partos no prematuros, así como los de las variables ambientales utilizadas.

El número medio de nacimientos semanales con bajo peso fue de 3.0, es decir el 42.9 % de los nacimientos con bajo peso son no prematuros y el 57.1% de los partos con bajo peso corresponden a partos prematuros.

Los valores de referencia de la OMS (WHO 2005) para las concentraciones diarias de  $PM_{2.5}$  se excedieron en 329 días (10.0%) y las concentraciones diarias de  $PM_{10}$  fueron excedidas en 446 días (13.6%), a lo largo del periodo de estudio. En la Fig 1, el promedio semanal de las concentraciones de  $PM_{2.5}$  en Madrid 2004-2009, puede ser observado. Los valores de referencia de la OMS para el  $NO_2$  y el ozono ( $O_3$ ) no fueron medidas comparables con las mediciones de nuestro estudio.

En lo que respecta a los niveles de ruido, el valor medio de  $Leq$  día fue de 64.6 dB(A) con un máximo diario de 69.0 dB(A), y el valor medio de  $Leq$  noche fue de 59.4 dB(A) con un máximo diario de 67.2 dB(A). Los valores de referencia de la OMS (WHO 2000) se excedieron en el 45% de los días y en el 100% de las noches, durante el periodo de estudio. La Fig 2 muestra el promedio semanal de los niveles equivalentes de ruido diurno ( $Leq$  día) en Madrid 2001-2009.

En términos de temperatura, hubo olas de calor en 216 días (6.6%) y olas de frío en 34 días (1.0%), durante el periodo de estudio. La Tabla 3 muestra los retardos explicativos en los que las CCFs predeterminadas mostraron correlaciones estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre las diferentes series de variables ambientales independientes y las variables correspondientes al bajo peso al nacer en los nacimientos no prematuros. Cabe señalar que las  $PM_{2.5}$  fue el único contaminante químico relacionado con las tres variables seleccionadas de BPN entre los nacimientos no prematuros. Estas asociaciones se produjeron en BPN y MBPN, aproximadamente 24 semanas antes del nacimiento (BPN: en el retardo 23 y el MBPN: en el retardo 25), es decir, en el tercer mes de embarazo; y en los EPBN, a las 6 semanas antes del nacimiento, es decir, alrededor del octavo mes de embarazo. En el caso de los niveles de ruido de tráfico, nivel ruido diurno medio,  $Leq$  día, fue la única variable que mostró una asociación

con el BPN, y este efecto se produjo en el retardo cero, es decir, durante la propia semana de nacimiento.

La Tabla 4 muestra los RR y RA calculados a partir de los modelos Poisson finales generados con los retardos explicativos anteriormente comentados. Desde un punto de vista cuantitativo, el efecto de las  $PM_{2.5}$  sobre las tres variables relacionadas con el bajo peso muestran RAs muy similares, en torno al 2%. Sin embargo, Leq día mostró un RA sensiblemente superior al de las PM, en torno al 8% y sólo para la variable BPN, si bien este incremento del riesgo es a  $p < 0.1$ .

#### 4. Discusión

España se sitúa como uno de los países europeos con mayor porcentaje de nacidos con bajo peso, detrás de Grecia, Portugal y República Checa (Observatorio 2014). En cuanto a la tasa de prematuridad para Madrid en el periodo analizado, el 8.2 %, es concordante con los resultados obtenidos para España en su conjunto y muestra que España es uno de los países con mayor tasa de prematuridad de Europa, cuyos valores oscilan entre el 5.1 y el 10.3 % (European Health Perinatal Report 2014). En cuanto a los resultados de la Tabla 1 muestran que el 57.1% de los nacimientos con bajo peso corresponden a partos prematuros, no sólo indicando este porcentaje es similar a los encontrados en otros lugares del mundo (Gynecologists 1995), sino que también sirven para remarcar el hecho de que la primera causa del bajo peso es la prematuridad.

Aunque los planes de prevención ante situaciones de alta contaminación en Madrid se activan por exceso de los valores horarios de  $NO_2$  que marca la Directiva Europea (Europeo 2008), esto no implica que se cumpla la normativa europea en cuanto a valores de emisiones de  $PM_{2.5}$ . Esto se debe a que los valores de la Unión Europea (UE) para las  $PM_{2.5}$  hacen referencia a valores medios anuales y, por tanto, no son operativos de cara a articular medidas de intervención inmediata como ocurre en el caso de las concentraciones de  $NO_2$  (Linares et al. 2009). No obstante, desde el punto de vista de los efectos en salud en la ciudad de Madrid, son las concentraciones de  $PM_{2.5}$ , las que presentan un mayor impacto en la población general, en niños y en mayores de 75 años (Jiménez et al. 2009; Linares and Díaz 2009, 2010). El hecho de que sean las concentraciones de  $PM_{2.5}$  el contaminante ambiental de tipo químico que presenta asociación estadísticamente significativa con los tres indicadores de bajo peso analizados en este estudio no está en contradicción con otros estudios en los que el  $NO_2$  se asocia con variables adversas al nacimiento (Clemente et al. 2016; Estarlich et al. 2016; Iñiguez et al. 2016). Por otro lado, al igual que para el  $NO_2$ , existen múltiples publicaciones que relacionan las  $PM_{2.5}$  con variables adversas al nacimiento (Hao et al. 2016; Pereira et al. 2014; Rappazzo et al. 2014). No obstante, en modelos con multicontaminantes el efecto de las  $PM_{2.5}$  sobre las variables adversas al nacimiento es similar (Gehring et al. 2014) o superior al del  $NO_2$  (Dadvand et al. 2014). En relación al presente estudio hay que indicar que el análisis se realiza sobre bajo peso incluyendo partos prematuros y no prematuros, por lo que los resultados no son comparables. La variable de contaminación química que se relaciona con la prematuridad son las concentraciones de  $PM_{2.5}$  y no las de  $NO_2$ , corroborando esto los resultados de nuestro estudio, ya que, como ya se ha señalado, la prematuridad es la principal causa de bajo peso. En los escasos estudios de series temporales sobre resultados adversos al nacimiento en los que se introducen de forma individual

las PM y NO<sub>2</sub>, se observaron asociaciones a corto plazo con las PM, en lugar de con el NO<sub>2</sub> (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Díaz and Linares 2016; Schifano et al. 2013).

La asociación que se establece entre las concentraciones de PM<sub>2.5</sub> y BPN así como con MBPN se establece en las semanas 23 y 25 antes del parto, es decir, en el tercer mes de gestación. Este resultado es concordante con los obtenidos en Arroyo et al (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016) para Madrid. También, estudios realizados en Connecticut (Pereira et al. 2014) indican que la mayor asociación entre las PM<sub>2.5</sub> y el parto prematuro (PP), se establece en el primer y tercer mes de embarazo. El material particulado PM<sub>2.5</sub> por su reducido tamaño y composición antrópica, hace que tras ser inhalado y alcanzar el torrente circulatorio pueda provocar estrés oxidativo (Burton and Jauniaux 2011; Burton and Yung 2011; Hoogendoorn et al. 2012), un estado pro-inflamatorio (Risom et al. 2005) y pro-trombótico (Martinelli et al. 2013) con la subsiguiente hipoperfusión placentaria. Que si es grave conllevará muerte fetal y si es leve, además de hipertensión arterial materna (Babisch and Kamp 2009) tendrá como consecuencia un retraso del crecimiento intrauterino por un menor aporte de oxígeno y nutrientes (Erickson and Arbour 2014). Además, el último mes de gestación parece ser clave en relación a los efectos que la contaminación atmosférica puede tener sobre el BPN dando lugar a nacimientos con EBP, como puede observarse en los resultados de nuestro estudio, en el que las PM<sub>2.5</sub> se relacionan con EBP en el octavo mes de embarazo (retraso 6). Estos resultados son coherentes con el estudio realizado en Beijing (Rich et al. 2015) en el que se mostró que un descenso de la concentración de PM<sub>2.5</sub> en el octavo mes de embarazo se traduce en un mayor peso al nacer. También los estudios realizados sobre exposiciones individuales a contaminantes del aire en los diferentes trimestres (Hampel et al. 2011) han mostrado que la mayor influencia sobre el BPN se registra en el tercer trimestre. Los mismos resultados se obtuvieron en Barcelona por Davdan et al (Dadvand et al. 2014) en relación a las PM<sub>2.5</sub>. Los factores maternos asociados con un crecimiento fetal inadecuado incluyen hipertensión materna y enfermedad cardiopulmonar (Rich et al. 2015), habiéndose encontrado así mismo que la exposición a la contaminación del aire en el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de trastorno hipertensivo más allá del embarazo (van den Hooven et al. 2011; Tobias et al. 2001; Wu et al. 2009).

Si evaluamos los resultados obtenidos para el factor de exposición niveles de ruido, es el ruido el contaminante ambiental que durante el periodo analizado presenta mayor número de superaciones de los valores guía de la OMS, tanto para el día como para la noche, a lo largo del periodo de estudio. Investigaciones recientes realizadas para la morbi-mortalidad en Madrid (Díaz and Linares 2015; Linares et al. 2006; Tobías, Recio, et al. 2015) están evidenciando que el impacto de los niveles de ruido sobre la salud es, como mínimo, similar a las de las PM<sub>2.5</sub> (Carmona, Díaz, Mirón, Ortiz, et al. 2016; Díaz and Linares 2015), y que dichos niveles están incluso vinculados a la prematuridad, al bajo peso y a la mortalidad fetal (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Díaz and Linares 2016). El hallazgo de que la variable “ruido” puede estar relacionado con el BPN es concordante con los resultados de otros estudios que indican que los niveles sonoros influyen en las variables adversas al nacimiento (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Dadvand et al. 2014; Díaz and Linares 2016; Gehring et al. 2014). Por último, el hecho de que el ruido aparezca relacionado únicamente con BPN en la misma semana del parto está en línea con los resultados obtenidos en trabajos previos realizados para la ciudad de Madrid (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Díaz and Linares 2016), que muestran que el ruido está relacionado con el BPN y con el número de partos prematuros en el mismo día del parto. Es decir, el ruido

mediante los mecanismos de estrés agudo (Recio et al. 2016) puede inducir al parto después de las 37 semanas de gestación, lo que podría conducir a un bebé con BPN pero no con EBPB.

Respecto a la variable “temperatura”, el número de olas de calor y frío que ocurrieron en Madrid en el periodo de estudio analizado (216 y 34 respectivamente) y sus efectos en la salud de la población (Julio Díaz et al. 2015), incluida la prematuridad (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016), justifican su inclusión en el análisis como dos variables con efecto independiente (Linares and Díaz 2015), ya que, aunque el número de olas de frío es muy inferior al de olas de calor, la mortalidad diaria atribuible en España a las olas de frío es superior a la debida al calor (Julio Díaz et al. 2015). El hecho de que no aparezca la temperatura en olas de calor y frío en relación con el bajo peso al nacer puede explicarse porque su efecto, al tratarse de nuevo de un mecanismo subyacente de estrés (Dreiling, Carman, and Brown 2010), se da fundamentalmente al final del embarazo, provocando prematuridad en el parto (Carolan-Olah and Frankowska 2014). Al eliminar los partos prematuros de nuestro estudio sobre bajo peso, este efecto a corto plazo queda eliminado, por lo que es coherente que no aparezca relacionado con el BPN en partos no prematuros.

La naturaleza del estudio longitudinal realizado no permite cuantificar el grado de bajo peso que lleva asociado un incremento en las concentraciones de  $PM_{2.5}$  o de dB(A) como el que se establece en otros trabajos (Rich et al. 2015; Stieb, Chen, Beckerman, et al. 2016). Sin embargo, lo que sí permite establecer es el incremento del riesgo, expresado como RR, es decir, como el riesgo al que un bebé nazca con bajo peso en relación a otro que no esté expuesto a ese incremento de  $10 \mu g/m^3$  de  $PM_{2.5}$  o de 1 dB(A) de Leq día. Incrementos de riesgo del BPN del 2% para incrementos de  $10 \mu g/m^3$  son del mismo orden que los encontrados en estudios similares (Hao et al. 2016; Pereira et al. 2014). Demostrándose una vez más que el ruido, medido por el indicador Leq día, tiene un impacto sobre el BPN superior al de las  $PM_{2.5}$ , al igual que ocurría para el caso de los partos prematuros en Madrid (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016) e incluso para la mortalidad fetal (Díaz and Linares 2016).

Con respecto a las limitaciones del estudio, un estudio ecológico como el nuestro sufre de falacia ecológica. Además, una limitación conocida de todos los estudios de datos ambientales como ya se describió en estudios previos (Linares et al. 2016) es que las mediciones de las estaciones de monitoreo exteriores pueden no representar las exposiciones a nivel individual, aunque las medidas ambientales relativamente crudas son a menudo la medida más factible de la exposición en término de reducir ambos, los costes de los estudios y la incomodidad para el participante por el tipo de estudio (Samet et al. 2000). Las concentraciones de contaminantes del aire y los niveles de ruido no solo tienen diferentes distribuciones espaciales, sino que también varía el grado en que los niveles exteriores reflejan el verdadero nivel en interiores. Esto conduce a diferentes grados de error de medición, y por lo tanto, de potencia para cada uno de estos, pudiendo influir en qué asociaciones se detectan. La ventaja de este tipo de diseño de series temporales en comparación con, por ejemplo, el diseño de cohortes, es que pueden usarse para detectar qué variables están asociadas e identificar a su vez los periodos de exposición más sensibles para las embarazadas. Además los estudios de series temporales son menos costosos y refuerzan los resultados obtenidos en los diseños de cohortes. Si bien la metodología utilizada nos permite encontrar la semana en la que existe una asociación estadísticamente significativa, desde un punto de vista biológico es coherente interpretar estos resultados en un sentido más amplio. El objetivo es poder establecer las ventanas sensibles del embarazo en las que el feto es más susceptible a cada contaminante entre los analizados.



Los resultados obtenidos en este estudio indican que durante el período de estudio, la contaminación química ( $PM_{2.5}$ ) tuvo una influencia importante en el BPN dado en Madrid. En un ambiente tan urbano, la principal fuente de  $PM_{2.5}$  está vinculada al número de vehículos diesel. Por lo tanto, la adopción de medidas a nivel administrativo para reducir el número de estos vehículos redundarían en una menor exposición de las mujeres embarazadas a este contaminante y, por tanto, en una posible disminución en el número de bebés con bajo peso al nacer. En el caso del ruido, en una ciudad como Madrid en la que el 80% del mismo se debe al tráfico (Julio Díaz et al. 2015), las medidas administrativas anteriormente citadas deben completarse mediante la adopción de medidas diseñadas con un pronóstico específico destinadas a limitar la exposición a altos niveles de ruido durante las últimas semanas del embarazo.

## **5. Agradecimientos**

Los autores reconocen el proyecto SEPY 1037/14, así como el proyecto ENPY 1001/13 del Instituto de Salud Carlos III.

## 6. Tablas

**Tabla 1.**

Estadísticos descriptivos de los promedios semanales de nacimientos prematuros (PP) y bajo peso al nacer (BPN) en Madrid 2001-2009.

Nacimientos totales (2001-2009)	Media	Máx.	Mín.	Desviación estándar
PP	7.5	12.1	3.4	1.5
BPN	7.0	10.1	3.9	1.1

**Tabla 2.**

Estadísticos descriptivos de las variables promedio semanales relacionadas con el bajo peso al nacer en partos no prematuros y promedio semanal de las variables ambientales en Madrid 2001-2009.

Nacimientos no prematuros	Tamaño de la muestra (número de semanas) <sup>a</sup>	Media	Máx.	Mín.	Desviación estándar
Bajo peso al nacer (BPN)	470	3.0	6.0	1.0	0.9
Muy bajo peso al nacer (MBPN)	470	2.5	5.0	0.0	0.8
Extremado bajo peso al nacer (EBPN)	470	0.5	2.0	0.0	0.5
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	470	59.3	107.2	30.1	12.5
PM <sub>2.5</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	314 <sup>b</sup>	17.1	41.2	6.6	5.5
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	470	32.4	69.4	11.1	10.9
O <sub>3</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	470	35.7	75.0	5.4	16.1
T <sub>máx</sub> (°C)	470	20.2	36.7	3.4	8.4
T <sub>mín</sub> (°C)	470	10.4	23.7	-2.0	6.3
Leq noche (dB(A))	470	59.4	63.0	56.6	0.9
Leq día (dB(A))	470	64.6	67.4	61.6	0.9
Leq24 (dB(A))	470	62.9	65.6	59.9	0.9

<sup>a</sup> El tamaño de la muestra fue de 470, debido a que ese es el número de semanas correspondientes a los nueve años de duración del período de estudio.

<sup>b</sup> El tamaño de la muestra corresponde al número de semanas en un período igual a seis años (314 semanas); no fue hasta el año 2004 cuando la red de control de contaminación del aire del Ayuntamiento de Madrid (*Red de Vigilancia de la Contaminación Atmosférica*) fue equipada para poder medir las PM<sub>2.5</sub>.

**Tabla 3.**

Retardos explicativos estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) en relación con el bajo peso al nacer y las diferentes variables independientes de exposición consideradas en el análisis.

	BPN	MBPN	EBPN
Retardos explicativos	PM <sub>2.5</sub> (lag 23) Leq día (lag 0)	PM <sub>2.5</sub> (lag 25)	PM <sub>2.5</sub> (lag 6)

**Tabla 4.**

Riesgos relativos y riesgos atribuibles obtenidos de los modelos de Poisson.

Bajo peso al nacer (BPN)	Muy bajo peso al nacer (MBPN)	Extremado bajo peso al nacer (EBPN)
PM <sub>2.5</sub> (lag 23) RR: 1.01 (1.00 – 1.03); RA = 1.99%	PM <sub>2.5</sub> (lag 25) RR: 1.01 (1.00 – 1.03); RA = 1.96%	PM <sub>2.5</sub> (lag 6) RR: 1.03 (1.00 – 1.06); RA = 2.91%
Leq día* (lag 0) RR: 1.09 (0.99 – 1.19); RA = 8.26%		

\*  $p < 0.1$

## 7. Figuras

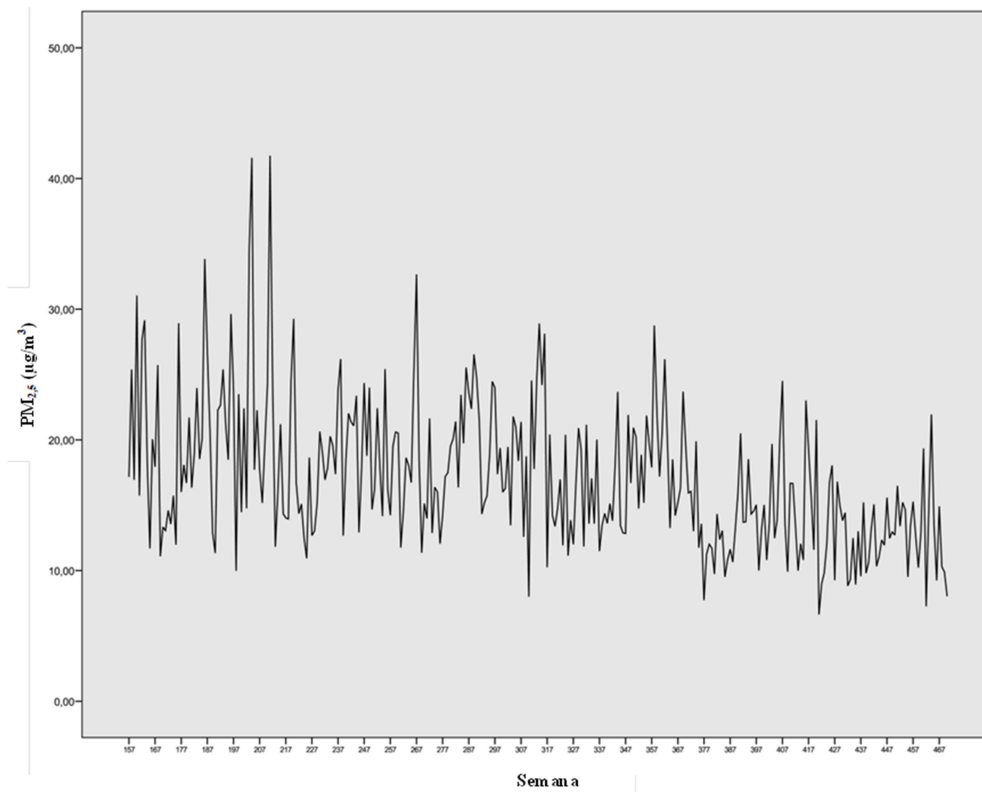


Figura 1. Promedio semanal de concentraciones de  $PM_{2.5}$  en: Madrid, 2001-2009.

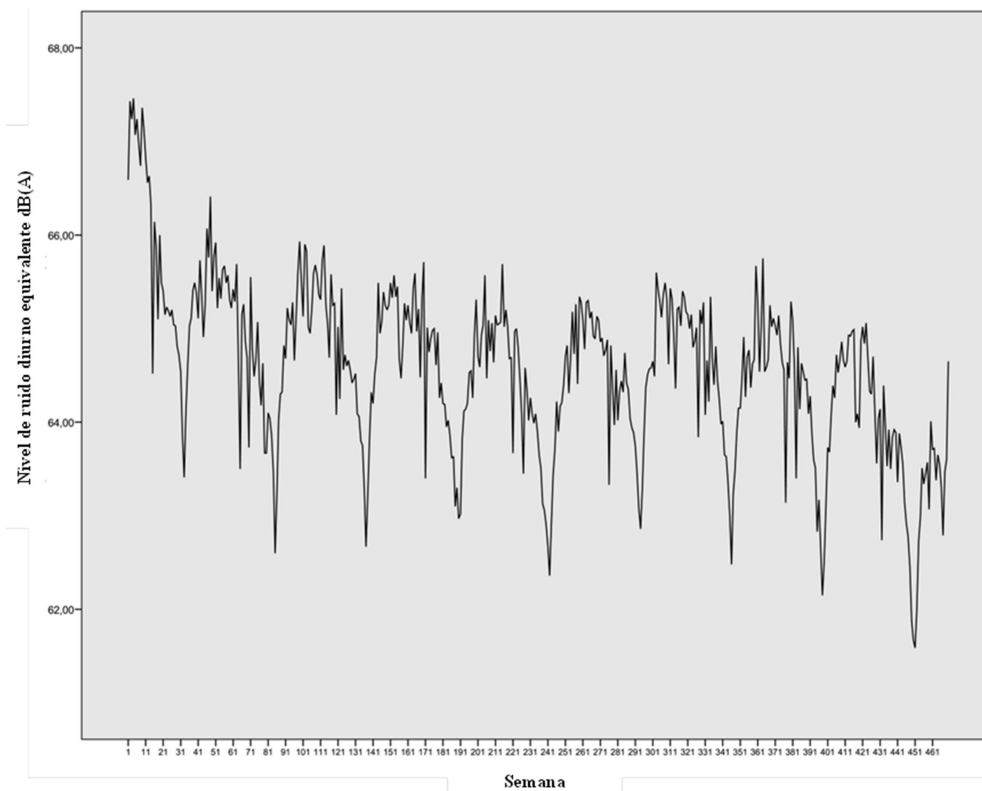


Figura 2. Promedio semanal de niveles de ruido diurno equivalente ( $Leq$  día) en: Madrid, 2001-2009.

### **5.3. Impacto de la contaminación atmosférica en España sobre el bajo peso al nacer: un estudio a nivel nacional**

**Arroyo V<sup>a, b</sup>, Díaz J<sup>a</sup>, Salvador P<sup>c</sup>, Linares C<sup>a</sup>**

Environmental Research

PMID: 30660920; DOI: [10.1016/j.envres.2019.01.030](https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.030)

- (a) Escuela Nacional de Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.
- (b) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España.
- (c) Departamento de Investigación ambiental, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid, España

## Resumen

*Antecedentes/objetivos:* Según la OMS el bajo peso al nacer (<2500 gramos) es uno de los principales indicadores en salud materno-infantil por ser causa de múltiple morbi-mortalidad infantil a corto y largo plazo. Actualmente se sabe que la contaminación atmosférica derivada del tráfico rodado (PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>) y el O<sub>3</sub> tienen un amplio impacto en el bajo peso al nacer, pero son escasos los estudios sobre este tema en España. El objetivo de este estudio es determinar las posibles ventanas de exposición en el periodo gestacional en el que hay mayor susceptibilidad a la contaminación del aire en las zonas urbanas y cuantificar los riesgos relativos (RR) y los riesgos atribuibles a la población (RAP) del bajo peso al nacer asociado con las concentraciones de contaminantes en España.

*Métodos:* Calculamos el promedio de nacimientos semanales con bajo peso al nacer (CIE-10: P07.0-P07.1) para cada provincia española para el periodo 2001-2009, utilizando las concentraciones promedio semanales de PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub>, medidos en las capitales de provincia. La estimación de RR y RAP se llevó a cabo utilizando modelos lineales generalizado con link Poisson en los que se controló por la tendencia, estacionalidad, el carácter autorregresivo de la propia serie y por la influencia que ejerce la temperatura en periodos de ola de calor y/o de frío. Finalmente, se utilizó un metaanálisis para estimar los RR y RAP globales a partir de los RR obtenidos para cada una de las provincias.

*Resultados:* El RR para toda España es 1.104 (IC95%: 1.072, 1.138) para la asociación entre BPN y PM<sub>10</sub>, y 1.091 (IC95%: 1.059, 1.124) para la asociación entre NO<sub>2</sub> y BPN. Nuestros resultados sugieren que hasta el 5% de los nacimientos con BPN en el caso de las PM<sub>10</sub>, y el 8%, en el caso del NO<sub>2</sub>, se podrían haber evitado con una reducción de 10 µg/m<sup>3</sup> en las concentraciones de dichos contaminantes.

*Conclusiones:* El impacto de los resultados obtenido, con 6,105 casos atribuibles a las PM<sub>10</sub> y hasta 9,385 casos atribuibles al NO<sub>2</sub>, en un periodo de 9 años de estudio, sugieren la necesidad de diseñar medidas de salud pública estructurales y de conciencia para reducir la contaminación del aire en España.

*Palabras clave:* Contaminación del aire, bajo peso al nacer, series temporales

## 1. Introducción

El bajo peso al nacer (BPN), definido por la OMS como todo recién nacido con peso inferior a 2500 gramos presenta una prevalencia mundial del 15-20% de los nacimientos totales, lo que implica que más de 20 millones de nacimientos al año son de bajo peso (UNICEF, WHO 2004).

Por su estrecha relación con la morbi-mortalidad infantil, es uno de los indicadores en salud materno-infantil más utilizados a nivel mundial (European health for all database 2003; MSSSI 2014). No sólo forma parte de los 1,1 millones de muertes al año que se producen por complicaciones en el parto, sino que también acarrea graves consecuencias a corto y largo plazo (Caudri et al. 2007; Katz et al. 2013; Whincup et al. 2008), como enfermedades respiratorias (Caudri et al. 2007); mayor riesgo de padecer diabetes tipo 2 e incluso mayor riesgo de mortalidad (Katz et al. 2013).

La situación en los países de la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos) en 2013 (OECD 2015) es de una prevalencia de 6.6% (uno de cada quince) de los nacimientos. En este mismo informe se sigue mostrando la tendencia al alza de España, país en el que la proporción de nacidos con bajo peso sigue aumentando desde hace dos décadas, siendo de algo más del 5% en 1990, del 6.9% en el 2000 y de 8.2% en el 2014 (MSSSI 2017). Señalar cabe que esta tendencia puede verse influenciada en gran medida por el elevado número de partos prematuros que se siguen dando en España, que suelen presentar a su vez, muchos de ellos, bajo peso al nacer (European Health Perinatal Report 2014).

En cambio, el número de defunciones por cada 1000 nacidos vivos se sigue manteniendo en España desde el año 2013 por debajo del umbral de 3.0 defunciones por 1000 nacidos vivos (INE 2018), indicando esto una adecuada calidad de la atención materno-infantil y de los cuidados prenatales. Todo ello hace que en los países desarrollados estén tomando cada vez más protagonismo en la afectación del peso del recién nacido factores de riesgo que van en aumento en nuestras sociedades (Forouzanfar et al. 2016), tanto los que están directamente asociados a la condición y hábitos de la madre, como a los que ésta se ve expuesta, situándose la contaminación ambiental como principal. Ya no sólo por su condición de factor de riesgo extrínseco (Backes et al. 2013; Dadvand et al. 2013; Stieb et al. 2012), sino porque puede ser mayor la exposición a la misma en poblaciones vulnerables, poblaciones en las cuales suelen estar ya muy presentes los factores de riesgo de la condición y hábitos maternos (obesidad, diabetes, alta exposición a tóxicos,...), que aumentan el riesgo de bajo peso al nacer (Makri and Stilianakis 2008) y con los cuales a su vez la contaminación atmosférica puede interactuar (Lakshmanan et al. 2015; Laurent et al. 2014; Pedersen et al. 2014). Se ha visto incluso que dicha contaminación está en relación e interactúa con el bajo-medio nivel socioeconómico (Gray et al. 2014; Laurent et al. 2014; Morelli et al. 2016).

Todo ello ha hecho que desde hace varias décadas se sitúen en el punto de mira como posibles factores de riesgo ambientales a tener en cuenta la contaminación química del aire (Clemente et al. 2017; Iñiguez et al. 2016; Lamichhane et al. 2015), la distancia al tráfico rodado (Dadvand et al. 2014; Laurent et al. 2014) y/o a plantas de energía (Ha et al. 2015). Y es que al ser el ambiente una mezcla dinámica de contaminantes las hipótesis de cómo afectan estos al crecimiento fetal y por tanto al peso del recién nacido, son múltiples y variadas.

Más aún si se tienen en cuenta cambios fisiológicos propios de la mujer embarazada - aumento de su capacidad alveolar (Hackley et al. 2007), elevación fisiológica de marcadores de inflamación (von Versen-Hoeyneck et al. 2009) y mayor tendencia al estrés oxidativo (Casanueva and Viteri 2003)- que pueden actuar como factores facilitadores de resultado adverso al nacimiento, añadiéndole a su vez a todo ello la vulnerabilidad propia para del feto en desarrollo (Moore 2013).

Finalmente señalar que el elevado coste estimado, que en los países europeos se deriva de dichos daños en salud y en el medio ambiente, llega a superar los cien millones de euros anuales (European Environment Agency 2014) y hace que estudios de series temporales (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016; Díaz et al. 2016) como el aquí presentado, por su menor coste económico y por requerir de un menor tiempo para su realización que los estudios de cohortes, sean un instrumento clave en nuestro días. Y es que a pesar de tener una menor potencia estadística, por no poder inferir asociación causal, sí que son capaces de establecer asociaciones en las que los factores individuales de exposición no varían a lo largo del tiempo (por ejemplo el hábito tabáquico), evitándose así el posible sesgo y detectándose por tanto asociaciones temporales estadísticamente significativas entre el factor de exposición y el evento en salud (Recio et al. 2016). Así mismo tienen la ventaja de ser complementarios a los estudios de cohortes, por lo que son herramientas útiles y coste-efectivas en la toma de decisiones en políticas de salud pública.

De este modo el objetivo del estudio es analizar y cuantificar el impacto que la contaminación atmosférica química ejerce sobre el bajo peso al nacer en las diferentes provincias de España en el periodo del 01 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2009, determinando las posibles ventanas gestacionales en las que se produce dicho impacto y cuantificando a nivel provincial los RR y los PAR asociados a cada contaminante. A su vez los RR significativos obtenidos en cada provincia se agrupan por Comunidad Autónoma y para el conjunto de toda España. Siendo éste uno de los pocos estudios que analiza el impacto de las variables antes consideradas a nivel de todo un país.

## 2. Material y métodos

### 2.1. Variables utilizadas

#### 2.1.1. Variable dependiente

Como variable dependiente se utilizó el número de nacimientos diarios que presentaron bajo peso al nacer (BPN) (peso del nacido <2500 gramos; CIE-10: P07.0-P07.1) registrados en el periodo 2001-2009 en un total de 46 provincias españolas, excepto para el caso concreto de Madrid que corresponden sólo al área metropolitana del municipio. Los datos se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística (INE 2018). A partir de esta distribución diaria se generó una variable agrupada con los promedios semanales de nacimientos con BPN.

#### 2.1.2. Variables independientes

A partir de los valores medios diarios de las concentraciones de PM<sub>10</sub> (µg/m<sup>3</sup>), NO<sub>2</sub> (µg/m<sup>3</sup>) y O<sub>3</sub> (µg/m<sup>3</sup>) que se registraron en las estaciones de monitorización de cada capital de

provincia en el periodo 2001-2009, se calcularon sus promedios semanales y se crearon las series de concentraciones medias semanales de cada contaminante. Estos datos fueron facilitados por el Ministerio de Agricultura y Medio Ambiente (MAGRAMA). El mapa que muestra la ubicación de dichos monitores se ha incluido como Figura 1.

Es conocido que la relación funcional que existe entre los contaminantes  $PM_{10}$  (Ortiz et al. 2017) y  $NO_2$  (Linares et al. 2018), tanto para la mortalidad para toda España como para la morbilidad (Díaz et al. 1999) es lineal y sin umbral, por lo que no será necesaria la modificación de estas variables.

## 2.2. Transformación de las variables

Sin embargo, estudios previos (Díaz et al. 1999; Díaz, Ortiz, et al. 2018) muestran que el ozono troposférico presenta una relación cuadrática en forma de U, y es la rama de la derecha de esta U la que implica efectos en salud. El vértice de la parábola, al igual que ocurre con la variable temperatura (Carmona, Díaz, Mirón, Ortiz, et al. 2016; Díaz et al. 2015), varía de una ciudad a otra. Este valor ha sido recientemente determinado para cada capital de provincia española ( $O_{3\text{umbral}}$ ) (Díaz, Ortiz, et al. 2018). Por tanto, a partir de las concentraciones medias diarias de ozono se creó una nueva variable  $O_{3h}$  definida del siguiente modo:

$$O_{3h} = 0 \text{ if } O_3 < O_{3\text{umbral}}$$

$$O_{3h} = O_3 - O_{3\text{umbral}} \text{ if } O_3 > O_{3\text{umbral}}$$

Los valores diarios de  $O_{3h}$  se promediaron a nivel semanal, al igual que  $PM_{10}$  y  $NO_2$ .

### 2.2.1. Variables control

Se controló el análisis teniendo en cuenta la tendencia lineal de las series, la estacionalidad anual y semestral utilizando las funciones seno y coseno para los periodos 52 semanas y 26 semanas respectivamente, la naturaleza autorregresiva de la propia serie y la influencia que ejerce la temperatura en periodos de ola de calor y/o de frío.

Para ver el efecto que la temperatura en extremos térmicos tiene sobre el BPN, a partir de la temperatura máxima diaria ( $T_{\text{máx}}$ ), obtenida en el observatorio de cada capital de provincia, y de la Temperatura mínima diaria ( $T_{\text{mín}}$ ) se crearon nuevas variables definidas del siguiente modo:

### 2.2.2. Efecto del calor

A partir de los valores diarios de  $T_{\text{máx}}$  se determinó si dicha temperatura superaba el valor de la temperatura de definición de ola de calor en cada provincia ( $T_{\text{umbral}}$ ) (J. Díaz et al. 2015), definiéndose la temperatura en ola de calor ( $T_{\text{calor}}$ ) del siguiente modo:

$$T_{\text{calor}} = 0 \text{ if } T_{\text{máx}} < T_{\text{umbral}}$$

$$T_{\text{calor}} = T_{\text{máx}} - T_{\text{umbral}} \text{ if } T_{\text{máx}} > T_{\text{umbral}}$$



La variable diaria  $T_{\text{calor}}$  así creada se promedió también a nivel semanal.

### 2.2.3. Efecto del frío

Al igual que para el calor, para el frío se creó la variable diaria  $T_{\text{frío}}$  en función de la temperatura de definición de ola de frío (Carmona, Díaz, Mirón, Ortiz, et al. 2016) del siguiente modo:

$$T_{\text{frío}} = T_{\text{umbral}} - T_{\text{mín}} \text{ if } T_{\text{mín}} < T_{\text{umbral}}$$

$$T_{\text{frío}} = 0 \text{ if } T_{\text{mín}} > T_{\text{umbral}}$$

Estos valores diarios de  $T_{\text{frío}}$  se promediaron a nivel semanal.

### 2.2.4. Variable retardada

Al igual que se ha comprobado en análisis previos llevados a cabo (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016) el efecto de las variables ambientales en la variable BPN puede ser tanto a corto como a largo plazo. Para tener en cuenta estos impactos y otras posibles asociaciones que se pudiesen dar a lo largo de un periodo de gestación a término, 37 semanas de gestación (Howson et al. 2012), y en busca de posibles ventanas de susceptibilidad durante la gestación, se crearon en relación a la fecha del parto hasta un total de 37 variables retardadas para cada una de las variables independientes.

## 2.3. Proceso de análisis y modelización

En primer lugar fue necesario determinar los retardos semanales en los que se estableció asociación con significación estadística entre el BPN y la variable independiente analizada. Para ello se utilizó metodología Box-Jenkins (Makridakis 1978), determinándose posteriormente las funciones de correlación cruzadas (FCC) entre la serie preblanqueada de BPN y la correspondiente serie preblanqueada de  $PM_{10}$ ,  $NO_2$  y  $O_3$ . Así mismo se realizaron las FCC para las variables control  $T_{\text{máx}}$  y  $T_{\text{mín}}$ .

Las FCC permiten determinar los retardos en los que se establecen las asociaciones, a nivel semanal, con el BPN. Esta metodología ya ha sido utilizada con éxito en estudios previos para la ciudad de Madrid (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016; Díaz et al. 2016).

Hay que tener en cuenta que estos retardos hacen referencia a la semana del parto, por lo que si se trata de la semana gestacional, habrá que restar a las 37 semanas de gestación de un parto a término (Howson et al. 2012) el valor del retardo en relación al parto. Así por ejemplo, una asociación en el retardo 4 antes del parto se refiere a la semana 33 de gestación:  $37-4 = 33$  semana de gestación.

Una vez obtenidas las variables que son significativas en las FCC realizadas con el BPN, también con sus correspondientes retardos, son éstas las que se introducen en el proceso de modelización, así como las variables de control antes descritas. En el caso de la variable control

temperatura se introducen aquellas variables y sus retardos que han sido significativos en las FCC realizadas con el BPN.

Debido a la naturaleza propia de la variable BPN se utilizó para el análisis el modelo de regresión de Poisson sobredisperso y autorregresivo (Tobias et al. 2001). Y con la técnica “backward stepwise regression” se fueron eliminando gradualmente las variables explicativas menos significativas, construyéndose el modelo final de Poisson sólo con aquellas variables que fueron significativas  $p\text{-valor} < 0.05$ . Los RR fueron calculados para el BPN en cada capital de provincia para aumentos de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  en los contaminantes químicos ( $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{NO}_2$  y  $\text{O}_3$ ). Así mismo, si para cualquiera de los contaminantes el total de datos recogidos sin lagunas en su serie temporal tenía una duración menor a 156 semanas, que es el equivalente a 3 años de duración, esa serie no se introdujo en el modelo Poisson por considerarse los 3 años el valor mínimo de duración según bibliografía publicada (Saez et al. 1999) que tiene que tener toda serie temporal para ser estable en el tiempo, sin datos espurios. Esto ocurrió en el caso de la variable  $\text{PM}_{10}$  en Coruña (105 semanas) y con el  $\text{NO}_2$  en Ciudad Real (99 semanas) y Pontevedra (103 semanas).

Finalmente los RR para cada capital de provincia en los modelos de regresión de Poisson se combinaron mediante un metaanálisis de efectos aleatorios que incorporó una estimación de variabilidad inter-estudio (heterogeneidad) en la ponderación (Sterne 2009), obteniéndose así una medida del RR (IC 95%) tanto a nivel de comunidad autónoma como a nivel nacional.

#### *2.4. Determinación del impacto en el BPN atribuible a los contaminantes químicos*

A partir de dichos RR se calculó para cada provincia el riesgo atribuible proporcional (RAP) asociado, aplicando la siguiente fórmula:  $\text{RAP} = [(\text{RR}-1)/\text{RR}] \times 100$  (Coste and Spira 1991). Siendo este RAP el porcentaje de aumento en los nacidos con BPN por cada aumento de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  de la concentración del contaminante químico.

Finalmente, siguiendo la metodología utilizada en estudios anteriores (Díaz, Ortiz, et al. 2018; Linares et al. 2018; Ortiz et al. 2017), a partir de los RAP se calcularon los casos de BPN atribuibles a cada contaminante para aumentos de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Los programas de software utilizados para realizar el análisis estadístico fueron SPSS Statistics v.22 (IBM Company) y STATA/SE 14.1 (StataCorp LP).

### **3. Resultados**

En la Tabla 1 se muestran para un total de 46 capitales de provincia los estadísticos descriptivos de la variable bajo peso al nacer (BPN), durante el periodo de 9 años (470 semanas), del año 2001 al 2009. No habiendo datos disponibles para las capitales de provincia de Girona, Huesca y Lugo, y siendo los datos que se presentan para la capital de provincia de Madrid los correspondientes al área metropolitana y no los de la provincia al completo.

Los resultados del análisis descriptivo de las variables de contaminación para el periodo de 9 años (470 semanas) para esas mismas 46 capitales de provincia se muestran en la Tabla 2.

Como puede verse en el caso concreto de los contaminantes  $PM_{10}$  y  $NO_2$ , para algunas capitales de provincia al no ser suficientes los datos disponibles de la serie temporal como para formar una serie sin lagunas de longitud adecuada, aparece en blanco la columna correspondiente a dicho contaminante y no se tiene en cuenta para efectos del análisis.

En la Tabla 3 se muestran los coeficientes de correlación que se establecen entre los tres contaminantes, destacándose los coeficientes negativos que se dan entre el  $O_3$  y los contaminantes primarios, y la alta correlación positiva que se establece entre las  $PM_{10}$  y el  $NO_2$ .

Las posibles ventanas de susceptibilidad que pueden existir a lo largo del periodo gestacional se ven representadas en la Tabla 4. En ella se ve el impacto según trimestre de gestación y el retardo o lag en el que se produce dicha asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre la variable BPN y las concentraciones de cualquiera de los tres contaminantes para cada provincia, una vez realizados los modelos Poisson correspondientes. Así mismo en la Tabla 4 se muestra la semana y el mes de gestación en el que se produce el efecto.

Se observa también (Tabla 4) que de las 12 provincias en las que las  $PM_{10}$  establecen relación con el bajo peso al nacer, en 7 de ellas dicha relación se da en el primer trimestre y en 6 en el tercero. En cambio, en el caso del  $NO_2$  la relación se establece principalmente en el segundo trimestre y en el tercero, en 7 y en 4 respectivamente de las 13 provincias en las que se establece asociación. En el caso del ozono la relación se establece en dos capitales de provincia, León y Pamplona, y para ambas se da en el tercer trimestre de gestación.

En las Figuras 1 y 2 se muestran, por provincia y Comunidad Autónoma, los metaanálisis resultado de los RR de aquellas capitales de provincia que fueron significativos en los modelos finales de Poisson. Obteniéndose un RR global para bajo peso al nacer por aumentos de  $10 \mu g/m^3$  en el caso de las  $PM_{10}$  de 1.104 (1.072, 1.138) (Figura 1), y de 1.091 (1.059, 1.124) en el caso del  $NO_2$  (Figura 2).

Aparecen en la Tabla 5 los valores de riesgo atribuible poblacional (RAP) para bajo peso al nacer que se dieron en el conjunto de España para aumentos de  $10 \mu g/m^3$ , habiéndose incluido únicamente aquellas capitales de provincia cuyos RR habían sido estadísticamente significativos. El RAP en el bajo peso al nacer atribuible a las  $PM_{10}$  es de 9.42% y de 8.34% el del  $NO_2$ , es decir, en el periodo de 9 años de duración del estudio para el conjunto de España la cifra anual de nacimientos de bajo peso al nacer atribuible a las  $PM_{10}$  y al  $NO_2$  fue de 6105 (2995, 9054) y de 9385 (2925, 15583) respectivamente.

En el caso del  $O_3$  el hecho de haber obtenido significación en sólo 2 de las 46 capitales de provincia analizadas (Tabla 5), llevó a considerar estos resultados poco robustos a la hora de realizar un metaanálisis global para toda España. Por lo que los resultados para toda España aparecen sólo para las  $PM_{10}$  y el  $NO_2$ .

## 4. Discusión

### 4.1. Estudios descriptivos

La prevalencia de 7.6% nacimientos con bajo peso al nacer entre los años 2001 y 2009 (Tabla 1), concuerda con la tendencia de la serie temporal presentada por el MSSSI (MSSSI 2017) para ese mismo periodo que la sitúa entre un 7-8%.

En cuanto a los valores promedio (Tabla 1), los más elevados se dan en aquellas capitales de provincia más densamente pobladas, Madrid y Barcelona con un 6.9 y un 2.7 de media respectivamente de nacimientos con bajo peso, y Valencia y Sevilla con un valor promedio de 2.0 la primera y de 1.7 la segunda. Llama la atención el elevado valor promedio que se da en Madrid, siendo su diferencia de más del doble con respecto al de Barcelona, segunda capital de provincia en cuanto a densidad poblacional respecta (INE 2018). Ésta puede haberse debido a que la población del municipio de Madrid es por sí sola representativa de la de la provincia al completo y concentra en gran medida factores de riesgo para bajo peso al nacer que van en aumento en los países desarrollados (Forouzanfar et al. 2016): obesidad, hipertensión arterial, desigualdad socioeconómica, exposición a tóxicos y alta exposición a contaminantes atmosféricos y ruido (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016) entre otros. Ha sido de hecho Madrid la capital en la que mayor exposición a NO<sub>2</sub> se ha dado (Tabla 2), rozando su concentración promedio semanal los 60 µg/m<sup>3</sup>.

Señalar así mismo, en esta Tabla 1, que las diferencias existentes en los valores medios de bajo peso al nacer entre comunidades, presentan la misma variación que la que se da en términos de pobreza y de desigualdad socioeconómica en España. Quedando dividida por una línea imaginaria central en la que las provincias pertenecientes a las comunidades del sur de España (Comunidad Valencia, Murcia, Extremadura, Castilla-La Mancha, Canarias y Andalucía) (Llano Ortiz 2017) tienen valores medios más elevados de nacimientos de bajo peso. Además, complica la situación el hecho de que en dichas comunidades se hayan visto expuestos a concentraciones elevadas de contaminación química (Tabla 2), por la posible interacción contaminación atmosférica-nivel socioeconómico (Gray et al. 2014; Laurent et al. 2014; Morelli et al. 2016), que incluso puede producir un efecto de inequidad en salud ambiental (Deguen and Zmirou-Navier 2010; Havard et al. 2009).

Los coeficientes positivos y significativos (Tabla 3) entre los contaminantes primarios, PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub>, se justifican por tener en la atmósfera urbana el mismo origen en común, el tráfico rodado (Querol et al. 2012). Dándose la relación más elevada entre estos dos contaminantes precisamente en aquellas provincias, Madrid y Vitoria, que pertenecen a comunidades autónomas en las que hay un gran número de monitores en área urbana de tipo tráfico (Melrose, Perroy, and Careas 2015). También debe tenerse en cuenta, en una visión general de toda España (Tabla 3), que las relaciones elevadas se establecen en las provincias del centro y norte de España, por verse éstas así mismo afectadas de manera importante por advecciones de combustión de biomasa (Linares et al. 2017) y por el fenómeno de intrusión de polvo del Sáhara (Díaz et al. 2017).

Los coeficientes de correlación negativos entre el O<sub>3</sub> y las PM<sub>10</sub> y el NO<sub>2</sub> (Tabla 3), se explican por ser el O<sub>3</sub> un contaminante de carácter secundario que se forma a partir del óxido de nitrógeno (NO<sub>x</sub>) y de los Compuestos Orgánicos Volátiles (COV) (Díaz, Ortiz, et al. 2018).

## 4.2. $PM_{10}$

### 4.2.1. *Efectos encontrados*

El impacto de las  $PM_{10}$  se ha visto a lo largo de todo el periodo gestacional (Tabla 4), al igual que en estudios anteriores (Dibben and Clemens 2015; Pedersen et al. 2013; Stieb et al. 2012), llegándose a alcanzar disminuciones del peso al nacer de hasta 8.9 gr (13.2, 4.6) ajustándose incluso por condición socioeconómica (Dadvand et al. 2013). Observándose de manera más importante en el primer trimestre de gestación, en 7 de las 12 capitales para las cuales las  $PM_{10}$  habían establecido relación significativa, y más marcadamente en el primer y tercer mes de gestación (Tabla 4). Teniéndose en cuenta la colinealidad existente entre el material particulado  $\leq 10$  micras y el  $\leq 2.5$ , un impacto de las  $PM_{2.5}$  en el primer trimestre se estableció en datos combinados de diferentes ciudades de los EEUU (Harris et al. 2014) y en el caso únicamente de la ciudad de Nueva York (Savitz et al. 2014) se vio tanto en el primero como en el tercero, con disminuciones de 18.4 gramos en el primer trimestre y aún mayores, de 29.7 gramos, en el tercero. Siendo también importante la relación establecida en este tercer trimestre en el presente estudio (Tabla 4), hasta en 6 capitales de provincia. No pudiéndose corroborar en este estudio, por no disponerse de datos suficientes, la posible relación que sí se estableció con la capital de provincia de Barcelona en estudios anteriores (Dadvand et al. 2014). En otras provincias en cambio, a pesar de tenerse datos suficientes, como es el caso concreto del municipio de Madrid para el cual se había establecido ya una relación concordante en estudios similares (Díaz et al. 2016) y sus resultados globales eran coincidentes con los del estudio aquí presentado –primer y tercer mes, y últimos dos meses de gestación (Tabla 4)- no se llegaron finalmente a establecer relación alguna para las  $PM_{10}$ , pero sí para el  $NO_2$  (Tabla 4).

### 4.2.2. *Posibles mecanismos biológicos*

El aparato respiratorio es la principal vía de entrada del PM (Kelly and Fussell 2011; Morakinyo et al. 2016): se inhala, atraviesa la pared alveolar, se incorpora al torrente sanguíneo y produce un estado de estrés oxidativo (Burton and Jauniaux 2011; Jauniaux and Burton 2016), pro-inflamatorio (Hertel et al. 2010; Møller et al. 2014) y pro-trombótico (Martinelli et al. 2012, 2013); que provocan hipertensión materna (Babisch and Kamp 2009) e hipoperfusión placentaria, alterando las funciones de la misma, de intercambio y endocrina, con la consecuencia final de resultado adverso al nacimiento (Erickson and Arbour 2014). De hecho, se ha establecido asociación, por aumentos de PM, entre el bajo peso al nacer y la disminución de los niveles de hormonas tiroideas fetales en el tercer trimestre de gestación (Janssen, Saenen, et al. 2017), trimestre también de impacto en el presente estudio (Tabla 4).

Con respecto a este estrés oxidativo que conlleva la exposición a PM, se sabe además que puede llegar a dañar el DNA placentario, estando en relación una disminución de su metilación con aumentos de exposición al PM (Janssen et al. 2013). Además ésta es más marcada en el periodo de “rango de implantación” (6-21 días), estando esto en línea con los resultados aquí presentados (Tabla 4) y con el efecto en el peso al nacer, por ser este periodo coincidente con el del desarrollo de la placenta (Moore 2013). Más aún si se tiene en cuenta que el PM asocia también con estados antiangiogénicos (van den Hooven, Frank H Pierik, et al. 2012) y con alteraciones en la morfología vascular placentaria (Veras et al. 2008), que dificultan el crecimiento fetal y favorecen el bajo peso al nacer.

Además, el que se dé en este primer trimestre de gestación (Tabla 4) (Janssen et al. 2013), que es a su vez el de mayor susceptibilidad para daño congénito (Moore 2013), hace que las alteraciones congénitas cardíacas que se han visto en relación con el PM (Jacobs et al. 2017; Vrijheid et al. 2011), se consideren también como un posible mecanismo facilitador para bajo peso al nacer.

Así mismo, también se ha establecido la disminución de la proporción, en este caso del DNA mitocondrial placentario, como posible resultado intermedio biológicamente relevante entre el estrés oxidativo que produce el PM y el bajo peso al nacer (Gemma et al. 2006; Janssen et al. 2015). Su disminución en el tercer trimestre (Janssen et al. 2015), coincidente con la ventana de impacto de este estudio (Tabla 4), y su aumento cuánto mayor es la distancia residencial a carreteras principales (Janssen et al. 2012), a sabiendas de que intensidad (Pedersen et al. 2013) y la proximidad al tráfico rodado (Dadvand et al. 2014) son dos grandes predictores de presencia de PM, que hacen plantearse este marcador como un mecanismo importante de actuación. Más aún cuando se visto una posible relación entre la alteración de su genoma y las hormonas placentarias que regulan el crecimiento fetal (Janssen, Byun, et al. 2017).

Finalmente, haciendo hincapié en el estado inflamatorio que el PM favorece y siendo la proteína C reactiva (Lee et al. 2011) uno de sus indicadores principales, se han establecido niveles elevados de esta última en relación al bajo peso estimado al nacimiento y en el tercer trimestre (Ernst et al. 2011), lo que es coincidente con la ventana de susceptibilidad encontrada (Tabla 4).

### 4.3. $NO_2$

#### 4.3.1. *Efectos encontrados*

El efecto del  $NO_2$  tiene lugar a lo largo de todo el embarazo (Tabla 4) como ya sucedió en estudios similares realizados en diferentes países del mundo (van den Hooven, Frank H. Pierik, et al. 2012; Savitz et al. 2014), en los que se llegó a ver disminuido el peso al nacer en 16.2 gramos (13.6, 18.8) (Stieb, Chen, Hystad, et al. 2016). También se ha visto en estudios multicéntricos de índole europeo como el estudio ESCAPE, con datos de hasta 12 países entre los años 1994-2011 (Pedersen et al. 2013) y en revisiones sistemáticas y metaanálisis, con 62 estudios incluidos, ajustados por estatus socioeconómico (Stieb et al. 2012). A nivel nacional, el estudio INMA (Iñiguez et al. 2016), es de los pocos estudios que determina la semana de gestación y la vulnerabilidad en el peso fetal, con un porcentaje de reducción del mismo del -1.6% (IC95%: -3.0, -0.3) entre la semana 0 y 12 (primer trimestre) y del -2.1% (IC95%: -3.7, 0.2) entre la 20 y 34 (segundo y tercer trimestre). Siendo coincidentes estos resultados con los aquí presentados (Tabla 4) en los que se establece mayor relación en el segundo trimestre -sexto mes (21-24 semana)- y en el tercero -octavo (29-32 semana) y noveno mes (33 semana-parto)-, y con los resultados previos vistos en el municipio de Madrid (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016). Por todo ello se puede asegurar, a pesar de que se sigan dando estudios en los que parezca no existir dicha asociación (Hjortebjerg et al. 2016), que el  $NO_2$  tiene un efecto en el bajo peso al nacer que parece ser de tipo acumulativo (Estarlich et al. 2011) y a más corto plazo que en el caso del material particulado (Tabla 4).

#### 4.3.2. Posibles mecanismos biológicos

Aunque de su mecanismo de acción se sabe mucho menos que para el del PM, sí que se ha visto también su asociación con el bajo peso al nacer (Clemente et al. 2016), teniendo como resultado biológicamente relevante la disminución de la proporción de DNA mitocondrial placentario en el segundo y tercer trimestre al igual que en el presente estudio (Tabla 4). Esto hace plantearse un posible mecanismo similar al llevado a cabo por las PM, teniendo así mismo al estrés oxidativo como principal protagonista.

Además, al igual que ocurría con el PM, se ha establecido relación con anomalías vasculares (van den Hooven, Frank H Pierik, et al. 2012; Veras et al. 2008) y alteraciones congénitas (Chen et al. 2014; Vrijheid et al. 2011).

#### 4.4. $O_3$

##### 4.4.1. Efectos encontrados

Los resultados obtenidos en cuanto al comportamiento del ozono son de menor relevancia (Tabla 4), estableciéndose asociación estadística sólo en León y Pamplona. A pesar de ello, el que se haya dado en poblaciones de índole no tan urbana sí que está en relación con lo publicado, mayor relación del ozono y el bajo peso en poblaciones menos urbanas (Tu et al. 2016). Así mismo, esto justifica también las pocas asociaciones encontradas (Tabla 4) por ser la mayoría de las estaciones de medida utilizadas en el presente estudio de carácter urbano.

Por otro lado, que se diesen en el tercer trimestre gestación (Tabla 4), no concuerda con lo visto en el municipio de Madrid, primer trimestre (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016), pero sí con lo de otros estudios (Vinikoor-Imler et al. 2014), aunque se sigan dando resultados poco consistentes (Stieb et al. 2012).

##### 4.4.2. Posibles mecanismos biológicos

Toda esta variabilidad en su comportamiento dificulta el poder conocer su mecanismo de acción, presentándose como posibles desencadenantes del bajo peso al nacer, la disminución del calibre arterial que puede producir (Park et al. 2005) y el aumento de la resistencia a nivel de vasos umbilicales (Carvalho et al. 2016).

#### 4.5. Metaanálisis y riesgos atribuibles poblacionales

En cuanto al impacto que a nivel macro se visualiza en los metaanálisis realizados (Figuras 1 y 2), se ve como el riesgo global para bajo peso al nacer es mayor para las  $PM_{10}$  que para el  $NO_2$  a pesar de que para este último contaminante hubo una capital de provincia más en la que se estableció asociación estadísticamente significativa. Muy probablemente este mayor efecto del material particulado, visto también en estudios multicéntricos (Pedersen et al. 2013) y a nivel local (Dibben and Clemens 2015), se deba al gran efecto que ha tenido lugar sobre todo

en el primer trimestre de gestación (Tabla 4), trimestre éste en el que se dan procesos vitales cruciales para el correcto desarrollo fetal (Moore 2013) y la ganancia de peso.

En relación a la Tabla 5 indicar que para el conjunto de España el RAP de las  $PM_{10}$  (RAP: 9.42% (IC95%: 6.72, 19.22)) es mayor que el que se ha dado para el  $NO_2$  (RAP: 8.34% (IC95%: 5.57, 11.03)), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Así mismo, las mayores concentraciones promedio del  $NO_2$  frente a las  $PM_{10}$  (Tabla 2) explican el mayor número de casos de BPN anualmente atribuibles al  $NO_2$  (9385 nacidos con bajo peso (IC95%: 2925, 15583)) con respecto a los de las  $PM_{10}$  (6105 nacidos con bajo peso (IC95%: 2996, 9054)).

#### 4.6. Debilidades y fortalezas

Debilidades importantes del presente estudio han estado en que las mediciones de contaminantes en estaciones urbanas pueden llegar a subestimar el impacto de los mismos (Dibben and Clemens 2015) y en que tanto la ausencia total, como la no disponibilidad de datos suficientes, para algunas capitales de provincia ha impedido el realizar cualquier tipo de modelización (Tabla 2).

Los niveles de exposición a contaminación que se utilizaron se basaron en las exposiciones determinadas en lecturas de monitores externos y luego promediadas, con el consiguiente resultado de que no son medidas que representan la exposición a nivel individual. Otro sesgo que se puede dar a en cuanto a los monitores utilizados, puede ser la heterogeneidad en el tipo, son en su mayoría de tipo urbano, pero en ocasiones utilizamos el de tipo de fondo. Aun así esta es una metodología comúnmente utilizada en este tipo de estudios (Samet et al. 2000). Controlándose gran parte de esta confusión residual mediante la inclusión en el modelo de variables como: tendencia de la serie, día de la semana, estacionalidades anuales, semestrales y trimestrales y la naturaleza autorregresiva de la serie.

Las temperaturas de umbral que definen  $T_{\text{calor}}$  o  $T_{\text{frío}}$  varían entre las diferentes áreas. En el análisis, se parte del supuesto de que todas las personas que pertenecen a una misma provincia están expuestas al mismo umbral de temperatura; esto constituyó una limitación del estudio. Otros trabajos realizados a un nivel geográfico menor que la provincia mostraron diferentes patrones en relación con la exposición de calor (Carmona et al. 2017; López-Bueno, Díaz, and Linares 2019). Otra limitación sobre las temperaturas umbral es que los valores de  $T_{\text{calor}}$  y  $T_{\text{frío}}$  se han calculado diariamente y, posteriormente, estos valores se han calculado semanalmente. En España, las olas de calor (Díaz et al. 2015) o las olas de frío (Carmona, Díaz, Mirón, Ortiz, et al. 2016), normalmente duran menos de una semana. Los valores promediados podrían ser menores que los valores diarios correspondientes a  $T_{\text{calor}}$  y  $T_{\text{frío}}$ , por lo que el impacto del calor/frío en el BPN debe ser suavizado.

Otra limitación de nuestro trabajo es que no teníamos variables explicativas, a parte del sexo, la edad y la dirección de los sujetos, a nivel individual. En particular, no podemos controlar los factores como: datos socioeconómicos individuales, estilos de vida y el historial de tabaquismo, el consumo de alcohol en la edad de la madre, el número de nacimientos anteriores, debido a la falta de datos que son determinantes extremadamente importantes de incidencia de BPN. Estos factores también pueden actuar como factores de confusión o modificadores del



efecto de las relaciones de la contaminación del aire y el BPN (Barceló et al. 2016; Estarlich et al. 2016). Así mismo, debe señalarse que, dato que se trata de un estudio ecológico longitudinal, los resultados no se pueden extrapolar a nivel individual.

Esto a su vez ha dotado al estudio de su fortaleza principal, y es que para aquellas series temporales cuyos RR fueron significativos (Tablas 2 y 4) tuvieron todas ellas una duración sin lagunas superior a 3 años, lo que favoreció que estas series incluidas fuesen fiables en el tiempo (Saez et al. 1999), capaces de estabilizar características propias de las poblaciones (sociodemográficas, tabaquismo, etc) y se pudiese asumir a su vez el control de la influencia que la variabilidad meteorológica interanual puede ejercer en determinadas variables de contaminación (Gobierno Vasco Eusko Jaurlaritza 2012).

Otro hecho importante a tener en cuenta es que la evidencia que existe en salud ambiental, más aún en el ámbito concreto de la mujer embarazada y recién nacido, sigue presentando una alta heterogeneidad entre los estudios. Una posible solución, además de seguirse llevando a cabo estudios de tipo multicéntrico (Clemente et al. 2016; Iñiguez et al. 2016; Pedersen et al. 2013), sería el intentar establecer una metodología conjunta en la que los estudios de series temporales se situasen como un complemento válido a los de cohortes, por su relación favorable coste-efectividad y por su capacidad de señalización de ventanas de susceptibilidad del desarrollo fetal (Tabla 4).

#### *4.7. Conclusiones*

El presente estudio muestra una coherencia importante con los mecanismos biológicos implicados y con los resultados obtenidos en publicaciones previas, lo que demuestra así mismo la idoneidad de la metodología utilizada. Por otro lado, el impacto de los resultados obtenidos - con 6105 casos atribuibles a las PM<sub>10</sub> y hasta 9385 casos atribuidos al NO<sub>2</sub> en un periodo de 9 años de estudio- hacen necesaria la articulación de medidas de Salud Pública estructurales dirigidas a disminuir la contaminación atmosférica en España.

### **5. Agradecimientos**

Los autores agradecen el Proyecto ENPY 1133/16, Proyecto ENPY 107/18 y Proyecto ENPY 376/18 subvencionados por el Instituto de Salud Carlos III.

## 6. Tablas

**Tabla 1.**

Estadísticos descriptivos de nacimientos con bajo peso al nacer (< 2.500 gramos) por provincia: España, 2001-2009 (días totales = 3290; semanas= 470).

Capital de provincia	Nacimientos totales	Bajo peso al nacer (< 2500 gramos)					
		Total	Prevalencia (%)	Media	Desviación estándar	Mín.	Máx.
A Coruña	21475	1673	7.8	0.4	0.3	0.0	1.4
Albacete	19941	1597	8.0	0.4	0.3	0.0	1.3
Alicante	37334	2821	7.6	0.4	0.3	0.0	1.3
Almería	24575	1938	7.9	0.5	0.3	0.0	1.6
Ávila	6165	474	7.7	0.1	0.1	0.0	0.7
Badajoz	18201	1344	7.4	0.3	0.3	0.0	1.4
Barcelona	159488	10743	6.7	2.7	0.8	0.7	5.6
Bilbao	32097	2396	7.5	0.6	0.3	0.0	1.7
Burgos	18180	1269	7.0	0.3	0.2	0.0	1.3
Cáceres	10529	827	7.9	0.2	0.2	0.0	1.0
Cádiz	11958	907	7.6	0.2	0.2	0.0	1.0
Castellón	20869	1489	7.1	0.4	0.3	0.0	1.9
Ciudad Real	8394	618	7.4	0.2	0.2	0.0	0.9
Córdoba	39145	2730	7.0	0.7	0.4	0.0	2.7
Cuenca	5854	512	8.7	0.1	0.1	0.0	0.7
Granada	26642	2014	7.6	0.5	0.3	0.0	1.7
Guadalajara	9302	728	7.8	0.2	0.2	0.0	1.0
Huelva	18884	1341	7.1	0.3	0.2	0.0	1.3
Jaén	14403	981	6.8	0.2	0.2	0.0	1.1
Las Palmas	40431	3344	8.3	0.8	0.4	0.0	2.1
León	11556	842	7.3	0.2	0.2	0.0	0.9
Lleida	16498	1092	6.6	0.3	0.2	0.0	1.0
Logroño	16423	1272	7.7	0.3	0.3	0.0	1.6
Madrid	359835	27360	7.6	6.9	1.2	3.9	10.0
Málaga	68945	5684	8.2	1.4	0.6	0.0	3.3
Murcia	56743	4173	7.4	1.1	0.4	0.1	3.1
Ourense	9455	765	8.1	0.2	0.2	0.0	0.9
Oviedo	19171	1489	7.8	0.4	0.3	0.0	1.3
Pamplona	22678	1624	7.2	0.4	0.3	0.0	1.6
P.Mallorca	46744	3708	7.9	0.9	0.4	0.0	2.3
Pontevedra	8544	643	7.5	0.2	0.2	0.0	1.0
Salamanca	14380	1106	7.7	0.3	0.2	0.0	1.0
Santander	16427	1128	6.9	0.3	0.2	0.0	1.1
S.C.Tenerife	22260	1923	8.6	0.5	0.3	0.0	1.6
Segovia	5405	392	7.3	0.1	0.1	0.0	0.6
Sevilla	85590	6539	7.6	1.7	0.6	0.3	3.3
Soria	4303	346	8.0	0.1	0.1	0.0	0.6
S.Sebastián	16932	1162	6.9	0.3	0.2	0.0	1.1
Tarragona	17539	1318	7.5	0.3	0.3	0.0	1.4
Teruel	3812	280	7.3	0.1	0.1	0.0	0.7
Toledo	9740	705	7.2	0.2	0.2	0.0	0.7
Valencia	88907	7651	8.6	2.0	0.6	0.3	4.3
Valladolid	28603	2272	7.9	0.6	0.3	0.0	1.6
Vitoria	23778	1672	7.0	0.4	0.3	0.0	1.9
Zamora	5752	403	7.0	0.1	0.1	0.0	0.6
Zaragoza	71104	5919	8.3	1.5	0.6	0.1	3.4

Tabla 2.

Estadísticos descriptivos de los niveles de PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> (µg/m<sup>3</sup>), por provincia: España, 2001-2009. Sólo se muestran los valores para las capitales de provincia con valores válidos para cualquiera de los contaminantes del aire.

Capital de provincia	PM <sub>10</sub>					NO <sub>2</sub>					O <sub>3</sub>				
	N	Media	DE	Mín	Máx	N	Media	DE	Mín	Máx	N	Media	DE	Mín	Máx
A Coruña	105	33.5	11.1	17.1	79.9						239	44.1	17.0	4.6	80.3
Albacete	465	46.1	15.2	14.9	113.3	468	15.8	7.4	3.6	61.6	470	87.6	26.9	19.3	153.7
Alicante						459	34.7	12.4	9.5	68.2	467	73.0	17.7	26.7	107.9
Almería	209	40.9	11.5	17.9	94.4	470	40.1	10.3	5.0	66.5	470	73.9	17.4	27.6	112.1
Ávila						411	37.2	12.7	5.8	116.7	414	71.9	26.8	10.9	142.6
Badajoz	416	18.3	8.5	4.6	53.4	407	11.4	6.2	2.2	40.9	157	89.1	21.1	41.1	143.4
Barcelona						470	43.5	14.3	13.2	90.6	470	42.6	19.6	2.1	99.9
Bilbao	301	34.4	12.2	8.0	99.9	470	37.3	10.3	13.2	65.7	470	55.0	19.5	5.6	115.3
Burgos	470	29.5	9.9	3.5	70.8	470	31.4	10.9	5.3	89.0	469	74.0	23.9	16.6	150.8
Cáceres	413	18.9	7.2	5.8	45.2	410	12.0	6.3	2.0	42.0	414	89.6	29.3	26.1	175.6
Cádiz											457	82.0	17.5	34.6	130.9
Castellón						470	20.7	7.1	6.7	49.2	470	75.4	20.7	25.9	121.0
Ciudad Real						99	12.9	6.6	4.4	33.0	105	84.3	21.1	42.0	135.0
Córdoba	470	46.5	18.3	12.4	122.3	467	34.2	12.7	11.6	69.4	470	76.5	30.0	16.1	138.4
Cuenca	105	30.8	11.6	9.1	66.9	102	21.8	7.5	8.8	47.0	104	73.7	25.4	21.6	126.6
Granada	470	41.9	15.6	13.7	123.6	469	44.3	13.5	17.2	95.3	470	73.3	28.6	17.7	133.1
Guadalajara	470	29.5	12.3	8.0	98.2	467	28.1	11.7	2.0	77.9	470	84.3	32.5	7.7	163.3
Huelva	470	32.4	10.9	12.9	93.6	470	19.5	5.7	7.0	40.5	470	80.5	23.1	20.4	134.6
Jaén	347	40.1	15.7	10.9	105.2	348	29.7	11.6	11.1	90.2	348	86.4	26.6	15.7	138.0
Las Palmas	313	28.6	8.4	8.4	73.6	428	42.9	14.6	3.6	87.2	417	56.7	16.4	21.7	110.4
León	466	38.0	13.1	10.6	84.2	466	35.1	14.2	9.1	79.1	466	52.6	24.9	7.0	126.3
Lleida						454	26.4	10.9	2.5	84.6	465	64.7	29.5	3.0	137.1
Logroño	442	30.2	12.4	8.3	88.4	105	15.3	7.8	3.4	38.5	442	71.1	25.7	14.6	142.4
Madrid	470	32.5	10.9	11.1	69.4	470	59.4	12.5	30.1	107.2	470	35.7	16.2	5.4	75.0
Málaga	469	31.4	13.4	7.3	112.7	470	34.9	12.1	5.5	71.5	470	78.3	19.9	21.5	124.0
Murcia	156	29.4	10.2	13.8	74.6	154	36.0	13.5	6.7	69.7	157	77.2	28.6	18.3	133.9
Ourense	105	21.8	11.2	8.1	65.0	105	35.7	12.5	18.4	88.6	103	52.8	22.6	9.0	99.7
Oviedo	418	48.2	20.0	16.3	122.3	470	45.3	11.8	16.6	82.3	470	60.8	19.2	17.0	114.4
Pamplona	468	32.6	10.7	10.9	84.7	465	28.0	12.2	3.0	72.4	470	65.8	23.0	10.9	130.7
P.Mallorca	313	28.6	8.4	8.4	73.6	428	42.9	14.6	3.6	87.2	417	56.7	16.4	21.7	110.4
Pontevedra						103	26.5	9.0	2.9	47.6	209	52.5	19.6	12.1	100.0
Salamanca	470	29.6	12.3	11.3	78.9	470	25.0	8.8	3.0	59.3	470	71.7	26.0	9.0	135.7
Santander	470	32.5	9.3	13.3	70.3	470	39.9	10.7	11.2	88.2	470	59.4	21.8	4.7	123.3
S.C.Tenerife	313	56.8	33.7	24.3	376.0	470	25.5	12.3	6.2	82.8	470	69.8	16.2	33.3	119.3
Segovia	412	36.6	21.0	5.6	105.9	413	46.5	13.6	16.1	112.0	413	67.6	24.7	16.1	140.6
Sevilla	470	40.9	13.7	14.0	95.1	470	46.2	13.0	21.1	114.5	470	58.8	22.0	14.7	114.7
Soria	378	29.5	10.7	3.7	77.2	379	28.7	9.6	3.4	58.4	377	65.9	22.1	5.7	120.0
S,Sebastián	462	29.7	10.5	7.5	75.3	470	38.7	9.5	16.7	72.8	470	47.3	17.3	6.9	98.0
Tarragona						470	24.3	7.5	4.1	53.4	314	75.5	23.7	26.5	121.6
Teruel											440	84.0	23.7	24.3	147.3
Toledo	440	39.9	15.0	8.0	106.7	453	26.6	9.9	2.9	88.1	456	83.3	31.5	13.7	154.9
Valencia	332	30.6	10.4	10.0	65.8	470	53.7	15.8	9.1	106.0	470	46.4	17.3	8.7	92.3
Valladolid	470	15.8	7.5	3.6	59.3	470	36.9	9.8	7.9	68.5	470	65.8	27.7	6.3	146.4
Vitoria	460	27.1	11.5	8.0	74.9	470	34.4	9.9	13.1	74.8	470	61.3	19.3	7.6	124.4
Zamora	409	30.0	9.2	13.0	62.2	409	43.5	11.8	18.2	96.2	410	64.0	23.4	13.1	127.7
Zaragoza	470	38.5	15.7	4.4	90.0	470	45.4	13.1	17.0	79.7	470	40.7	22.5	2.4	108.6

**Tabla 3.**

Coefficientes de correlación entre PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub>, y NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub> concentraciones entre 2001-2009. El nombre de la capital de provincial aparece en la tabla.

Capital de provincia	Coefficiente correlación PM <sub>10</sub> y NO <sub>2</sub>	Coefficiente correlación PM <sub>10</sub> y O <sub>3</sub>	Coefficiente correlación NO <sub>2</sub> y O <sub>3</sub>
A Coruña	—	-0.1717	—
Albacete	0.0259	0.3793 **	-0.3763 **
Alicante	—	—	-0.2038 **
Almería	0.1019	0.1395 *	-0.2946 **
Ávila	—	—	-0.1119 *
Badajoz	0.1468 **	0.1312	-0.3427 **
Barcelona	—	—	-0.1725 **
Bilbao	0.2831 **	-0.0907	-0.4111 **
Burgos	0.4901 **	0.2644 **	-0.2779 **
Cáceres	-0.0105	0.1366 **	-0.2368 **
Castellón	—	—	-0.3339 **
Ciudad Real	—	—	-0.5527 **
Córdoba	0.4576 **	0.1223 *	-0.5171 **
Cuenca	0.5294 **	-0.0575	-0.5479 **
Granada	0.3586 **	-0.1407 **	-0.5515 **
Guadalajara	0.4214 **	0.0324	-0.4797 **
Huelva	0.2658 **	0.1812 **	-0.4021 **
Jaén	0.4215 **	-0.0399	-0.6171 **
Las Palmas	0.3992 **	-0.0460	-0.3343 **
León	0.3148 **	-0.4078 **	-0.0772
Lleida	—	—	-0.3232 **
Logroño	0.1261	0.0867	-0.4567 **
Madrid	0.6502 **	-0.1309 **	-0.5973 **
Málaga	0.1507 **	0.0672	-0.4335 **
Murcia	0.2793 **	-0.0856	-0.6325 **
Ourense	0.3540 **	-0.5710 **	-0.3236 **
Oviedo	0.4836 **	-0.0829	-0.4962 **
Pamplona	0.3479 **	-0.0537	-0.4778 **
P.Mallorca	0.3992 **	-0.0460	-0.3343 **
Salamanca	0.1364 **	-0.0273	-0.3800 **
Santander	0.2993 **	0.0033	-0.0643
S.C.Tenerife	0.2218 **	-0.2197 **	-0.1115 *
Segovia	0.3161 **	0.0626	-0.4097 **
Sevilla	0.3167 **	0.1111 *	-0.4208 **
S.Sebastián	0.4083 **	-0.0451	-0.4594 **
Soria	0.3197 **	0.1352 **	0.0563
Tarragona	—	—	-0.3663 **
Toledo	0.2345 **	0.1505 **	-0.4432 **
Valencia	0.3843 **	-0.1158 *	-0.3819 **
Valladolid	0.2847 **	-0.1718 **	-0.3350 **
Vitoria	0.6313 **	-0.0829	-0.5108 **
Zamora	0.2342 **	0.0515	-0.3659 **
Zaragoza	0.0018	0.1707 **	-0.4325 **

\* o \*\* significa estadísticamente significativo.

Tabla 4.

Lags (número de semanas) en las cuales se ha establecido asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub> y nacimiento con bajo peso al nacer en España (2001-2009). Las celdas resaltadas en color gris significan que el efecto es de las PM<sub>10</sub>, las celdas en color blanco significan el efecto de las NO<sub>2</sub> y las de color verde significan que el efecto se dio O<sub>3h</sub>. El nombre de la provincial aparece en la tabla \* significa no efecto.

Provincia	Primer trimestre			Segundo trimestre			Tercer trimestre		
	Lags con asociación	Sem. gest. <sup>a</sup>	Mes gest.	Lags con asociación	Sem. gest. <sup>a</sup>	Mes gest.	Lags con asociación	Sem. gest. <sup>a</sup>	Mes gest.
Albacete	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 19)	18	5	*	*	*
Almería	PM <sub>10</sub> (lag 35)	2	1	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 0)	37	9
Ávila	*	*	*	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 4)	33	9
Burgos	PM <sub>10</sub> (lag 35)	2	1	NO <sub>2</sub> (lag 13)	24	6	*	*	*
Cáceres	PM <sub>10</sub> (lag 30)	7	2	*	*	*	*	*	*
Castellón	*	*	*	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 8)	29	8
Córdoba	*	*	*	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 0)	37	9
Granada	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 21)	16	4	*	*	*
Jaén	PM <sub>10</sub> (lag 24)	13	3	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 5)	32	8
León	*	*	*	*	*	*	O <sub>3h</sub> (lag 0)	37	9
Madrid	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 14)	23	6	*	*	*
Murcia	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 5)	32	8
Oviedo	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 4)	33	9
Pamplona	*	*	*	*	*	*	O <sub>3h</sub> (lag 5)	32	8
P.Mallorca	NO <sub>2</sub> (lag 36)	1	1	PM <sub>10</sub> (lag 12)	25	7	PM <sub>10</sub> (lag 9)	28	7
S.C.Tenerife	PM <sub>10</sub> (lag 25)	12	3	*	*	*	*	*	*
	PM <sub>10</sub> (lag 27)	10	3	*	*	*	*	*	*
	PM <sub>10</sub> (lag 31)	6	2	*	*	*	*	*	*
Soria	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 16)	21	6	*	*	*
Tarragona	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 23)	14	4	*	*	*
Valladolid	NO <sub>2</sub> (lag 32)	5	2	*	*	*	*	*	*
	PM <sub>10</sub> (lag 34)	3	1	*	*	*	*	*	*
Vitoria	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 19)	18	5	PM <sub>10</sub> (lag 2)	35	9
Zamora	PM <sub>10</sub> (lag 36)	1	1	PM <sub>10</sub> (lag 21)	16	4	NO <sub>2</sub> (lag 0)	37	9
	*	*	*	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 6)	31	8
Zaragoza	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 12)	25	7	*	*	*

<sup>a</sup> 37 semanas de gestación (es decir, la duración de un parto a término) menos el valor numérico del lag correspondiente.

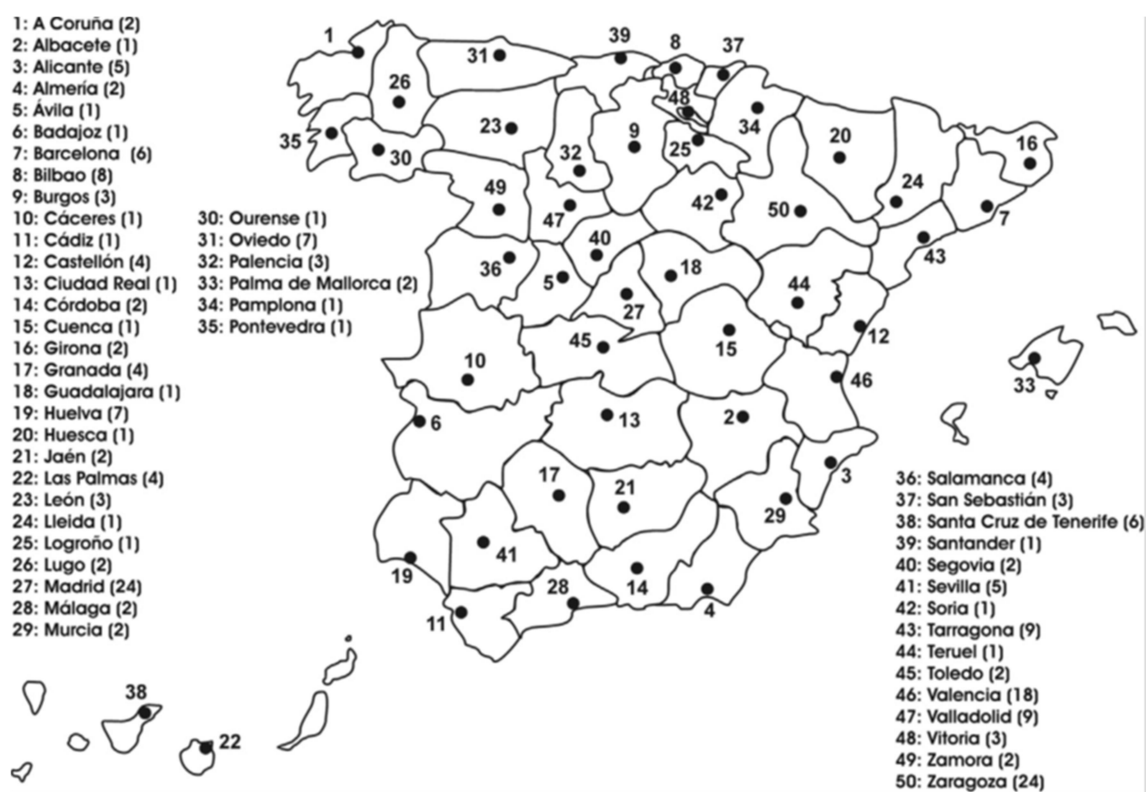
Tabla 5.

Riesgo atribuible poblacional (RAP) calculados para incrementos de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en las concentraciones de  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{NO}_2$  y  $\text{O}_3$ , y sus nacimientos con bajo peso al nacer atribuibles, por provincia y en España al completo: 2001-2009. El nombre de la provincial aparece en la tabla.

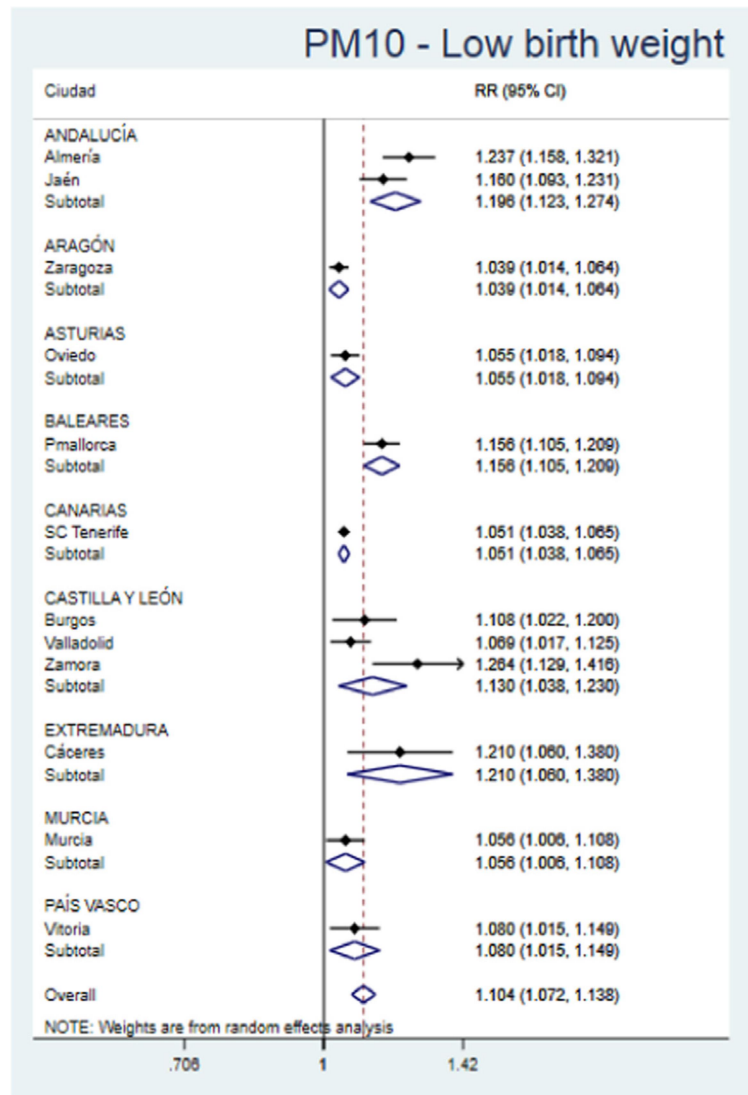
Capital de provincia	$\text{PM}_{10}$ - RAP (CI 95%) y atribuido al bajo peso al nacer			$\text{NO}_2$ - RAP (CI 95%) y atribuido al bajo peso al nacer			$\text{O}_3$ - RAP (CI 95%) y atribuido al bajo peso al nacer		
Albacete	*			9.75	(1.81	17.06)	*		
	*			289	(54	506)	*		
Almería	19.16	(13.67	24.31)	*			*		
	759	(542	963)	*			*		
Ávila	*			7.69	(0.57	14.30)	*		
	*			127	(9	236)	*		
Burgos	9.72	(2.17	16.70)	8.86	(2.80	14.54)	*		
	411	(92	706)	407	(129	668)	*		
Cáceres	17.33	(5.68	27.54)	*			*		
	255	(84	406)	*			*		
Castellón	*			11.09	(1.67	19.61)	*		
	*			413	(62	731)	*		
Córdoba	*			7.71	(2.65	12.51)	*		
	*			844	(290	1369)	*		
Granada	*			4.34	(0.23	8.29)	*		
	*			449	(24	858)	*		
Jaén	13.78	(8.52	18.74)	*			*		
	480	(297	652)	*			*		
León	*			*			16.20	(2.48	27.98)
	*			*			42	(6	72)
Madrid	*			2.07	(0.71	3.42)	*		
	*			3982	(1366	6580)	*		
Murcia	5.29	(0.59	9.77)	*			*		
	275	(31	508)	*			*		
Oviedo	5.24	(1.80	8.55)	*			*		
	398	(137	649)	*			*		
Pamplona	*			*			9.43	(1.72	16.54)
	*			*			86	(16	152)
P.Mallorca	13.50	(9.53	17.31)	4.25	(1.50	6.91)	*		
	1162	(820	1489)	737	(260	1198)	*		
S.C.Tenerife	4.89	(3.64	6.12)	*			*		
	432	(322	541)	*			*		
Soria	*			20.79	(11.91	28.78)	*		
	*			203	(116	281)	*		
Tarragona	*			11.99	(2.08	20.89)	*		
	*			457	(79	796)	*		
Valladolid	6.49	(1.66	11.09)	5.98	(2.11	9.71)	*		
	270	(69	462)	575	(203	934)	*		
Vitoria	7.44	(1.52	13.01)	6.83	(0.52	12.73)	*		
	380	(78	665)	452	(34	843)	*		
Zamora	20.91	(11.43	29.37)	24.86	(16.51	32.37)	*		
	258	(141	362)	449	(298	584)	*		
Zaragoza	3.72	(1.40	5.99)	*			*		
	1025	(386	1651)	*			*		
España	9.42	(6.72	19.22)	8.34	(5.57	11.03)	*		
	6105	(2996	9054)	9.385	(2925	15583)	*		

\* significa no efecto.

## 7. Figuras

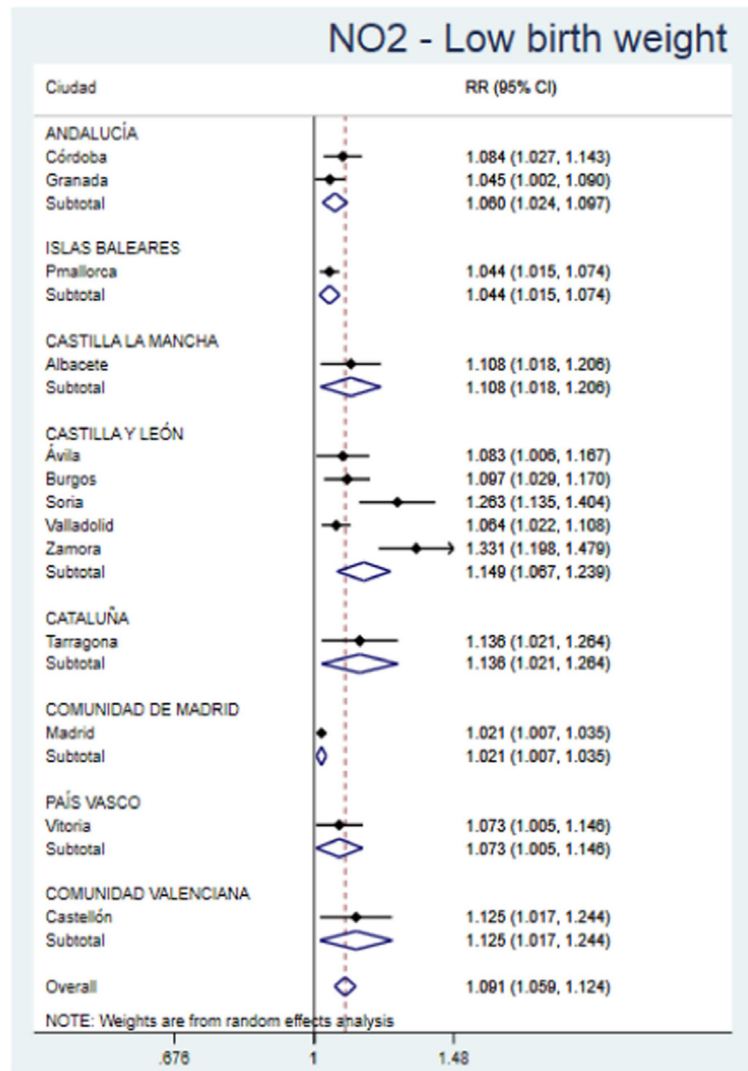


**Figura 1.** Ubicación de los monitores de contaminación del aire utilizados en el análisis en toda España. El número del mapa se corresponde con el nombre de la provincia. Y entre paréntesis se muestra el número de monitores en esa provincia.



**Figura 2.** Riesgos relativos calculados para aumentos de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en los niveles de  $\text{PM}_{10}$  debido a los nacimientos con bajo peso al nacer. Sólo se muestran aquellas provincias en las que se han dado asociaciones estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). El nombre de la capital de provincia aparece en la tabla.





**Figura 3.** Riesgos relativos calculados para aumentos de 10 µg/m<sup>3</sup> en los niveles de NO<sub>2</sub> debido a los nacimientos de bajo peso al nacer. Sólo se muestran aquellas provincias en las que se han dado asociaciones estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). El nombre de la capital de provincia aparece en la tabla.

#### **5.4. Parto prematuro en España: análisis del impacto de la contaminación atmosférica con metodología de series temporales**

**Arroyo V<sup>a, b</sup>, Linares C<sup>a</sup>, Díaz J<sup>a</sup>**

Science of the Total Environment

PMID: 30639707; DOI: [10.1016/j.scitotenv.2018.12.470](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.470)

(a) Escuela Nacional de Salud Pública, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

(b) Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España.

## Resumen

*Antecedentes/objetivos:* El nacimiento prematuro (< 37 semanas de gestación) es el principal indicador de muerte neonatal en el primer mes de vida y la segunda causa de muerte en los menores de 5 años, documentándose a nivel mundial hasta un total de 15 millones de recién nacidos prematuros (PP). La contaminación del aire en las ciudades, principalmente como resultado del tráfico urbano, tiene un gran impacto en los PP, aunque hay pocos estudios realizados sobre este tema a nivel nacional. El objetivo del presente estudio es cuantificar los riesgos relativos (RR) y el riesgo atribuible poblacional (RAP) de las concentraciones de contaminantes en los PP en España, y analizar los trimestres más susceptibles.

*Métodos:* Para cada capital de provincia se calcularon los promedios semanales de nacimientos prematuros durante el periodo 2001-2009, así como las concentraciones promedio semanales de PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub>. Se realizaron estimaciones de RR y RAP utilizando modelos lineares generalizados con link Poisson, controlando la tendencia, la estacionalidad, la naturaleza autorregresiva de la serie y la influencia de la temperatura en periodos de ola de calor y/o frío. Se realizó un metaanálisis para estimar el RR y el RAP a nivel global en función del RR obtenido para cada una de las provincias.

*Resultados:* Para toda España, el RR global de PP (CIE-10: P07.2-P07.3) debido al impacto de las PM<sub>10</sub> fue de 1.071 (1.049, 1.093) y de 1.150 (1.084, 1.220) para el NO<sub>2</sub>. Sin haberse detectado asociación con el O<sub>3</sub>. Por lo tanto, con una disminuciones de 10 µg/m<sup>3</sup> en las concentraciones de PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub>, se podían haber evitado respectivamente alrededor de un 12.5% y un 4.5% de nacimientos prematuros.

*Conclusiones:* Alrededor del 1.35% de los PP que se produjeron en España durante el periodo de estudio se pueden atribuir a la contaminación del aire. La adopción de medidas estructurales para reducir estos contaminantes del aire debe dar lugar a una disminución en el número de nacimiento PP en España.

*Palabras clave:* Contaminación del aire, partos prematuros, series temporales

## 1. Introducción

A nivel mundial alrededor de 15 millones de recién nacidos nacen prematuros (Blencowe et al. 2013), es decir, las complicaciones del parto prematuro (PP) representan más el 15% de las muertes en menores de 5 años (Liu et al. 2015) siendo la principal causa de muerte neonatal durante el primer mes de vida y la segunda causa principal tras las neumonías entre los menores de 5 años (Katz et al. 2013). Así mismo, es causa principal en los países desarrollados de morbilidad perinatal (Curran 2014) con consecuencias para la salud tanto físicas y cognitivas derivadas del retraso en el desarrollo (Duncan and Magnuson 2013), como el poder desarrollar a largo plazo enfermedades crónicas e infecciosas (Blencowe et al. 2013).

En cambio, y a pesar de seguir siendo a nivel mundial el PP un factor de riesgo en más del 50% de todas las muertes neonatales (Blencowe et al. 2013), el número de muertes prematuras ha ido disminuyendo tanto a nivel mundial como en Europa (WHO 2018c), muy probablemente debido a las mejoras de los cuidados perinatales y los esfuerzos implicados en su mejora (WHO 2015). De este modo en países como España la mortalidad perinatal, que es un indicador más sensible para la evaluación de la cobertura y la calidad de la atención en salud materno-infantil que la mortalidad infantil, se sitúa en 4.6 muertes por cada 1000 nacidos vivos (MSSSI 2017). Por todo ello es importante a día de hoy, años en los que se ha conseguido reducir hasta un 18% la mortalidad perinatal en España, el intensificar el esfuerzo en la mejora y análisis de los factores de riesgo que provocan prematuridad al nacer, puesto que siguen presentando una elevada prevalencia y en muchos de los casos incluso están en aumento.

Entre estos riesgos están aquellos que hacen referencia a la condición y conducta materna como es una cada vez más avanzada edad gestacional (MSSSI 2017), obesidad materna (Forouzanfar et al. 2016; Lakshmanan et al. 2015), hipertensión arterial (Forouzanfar et al. 2016; MSSSI 2017; OECD 2015), diabetes (Forouzanfar et al. 2016) y aumento de la prevalencia de hábitos tóxicos (tabaco, alcohol) (Euro-Peristat Project 2013; OECD 2018b); aquellos que hacen referencia a prácticas clínicas de riesgo que pueden inducir igualmente parto prematuro como son el parto instrumentado (Macfarlane et al. 2016) -existiendo disparidades incluso dentro del propio país (OECD 2014)- y el aumento del número de nacimientos múltiples debido en gran medida al aumento de la fertilidad in vitro (Delnord et al. 2015; OECD 2018b), y aquellos que hacen referencia a factores de riesgo extrínsecos, como el aquí analizado, la contaminación atmosférica.

Teniendo la contaminación ambiental una connotación especial ya no sólo por ser factor de riesgo directo e importante del PP (Klepac et al. 2018; Padula et al. 2014; Qian et al. 2016; Sun et al. 2015); sino porque según estudios previos parece obedecer a múltiples motivos que presentan numerosas relaciones de interdependencia con las causas subyacentes y los impactos asociados al PP (AEMA 2015; Lavigne et al. 2016; Rappazzo et al. 2014) y a menudo su percepción varía en función de los grupos sociales y/o regiones geográficas (Chan et al. 2015; Li et al. 2016; Padula et al. 2014).

Así mismo el paliar la contaminación atmosférica no sólo tiene un efecto en salud teniendo un impacto en el elevado porcentaje de muertes neonatales en las que el PP a nivel mundial sigue siendo factor de riesgo (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016; Blencowe et al. 2013), sino que es una medida coste efectiva para conseguir disminuir los costes económicos directos derivados del PP y de sus cuidados intensivos neonatales inmediatos (Blencowe et al.

2013), además de para los costes derivados de las necesidades complejas de salud a largo plazo y los derivados por la pérdida de productividad y comorbilidades (Trasande et al. 2016).

Es por todo ello que estudios como el aquí presente, que utiliza metodología de series temporales de larga duración, pueden ser instrumentos clave a utilizar en la toma de decisiones en salud para la embarazada. Ya no sólo porque con su larga duración se evita el sesgo que pudiese darse con respecto a la variación de los factores individuales de exposición, permitiéndose detectar de forma adecuada las asociaciones que se establecen entre el factor de exposición y el evento en salud (Recio et al. 2016). Sino porque al ser series temporales son estudios de bajo coste, que requieren de menos tiempo para su realización y pueden ser a su vez complementarios a los estudios clásicos (cohortes y caso-control).

En este estudio se analizan y cuantifican a nivel de capital de provincia el riesgo relativo (RR) y el riesgo atribuible poblacional (RAP) que la contaminación atmosférica durante una serie temporal de 9 años, del año 2001 al 2009, ejerce en el PP (< a 37 semanas de gestación) a nivel de todo un país. Determinándose a su vez las posibles ventanas gestacionales en las que tiene lugar dicho impacto y cuantificándose el número de nacimientos prematuros a evitar por disminuciones de la concentración de determinados contaminantes ambientales en  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Siendo de los pocos estudios que analiza el impacto de dichas variables ambientales a nivel de todo un país.

## 2. Material y métodos

### 2.1. Variables utilizadas

#### 2.1.1. Variable dependiente

El número de nacimientos diarios que presentaron prematuridad al nacer (PP) (nacimiento previo a la 37 semana de gestación; CIE-10: P07.2-P07.3) que fueron registrados en un total de 46 provincias españolas en el periodo de 9 años comprendido entre el año 2001 y el 2009, ambos inclusive. Es importante señalar que la división administrativa de España es por Comunidades Autónomas, que están formadas por un número diferente de provincias. Cada provincia está formada por diferentes poblaciones, siendo generalmente la de mayor extensión y población la capital de la provincia. Esta capital de provincia es tanto el área metropolitana como sus alrededores. En este estudio, en el caso particular de Madrid los datos corresponden al área metropolitana del municipio y no a los de la provincia al completo. En el resto de las capitales de provincia, los datos corresponden a toda la provincia, no estando disponibles para este estudio los datos de tres de ellas: Girona, Huesca y Lugo. Estas tres provincias tienen una población baja, en 2017 la suma de las poblaciones de estas tres provincias era de 249,231 habitantes, lo que supone un porcentaje menor del 0.53% con respecto a la población total de España 46,659,302 habitantes (INE 2018).

Todos los datos de esta variable fueron facilitados por el Instituto Nacional de Estadística (INE 2018). Generándose a partir de la distribución diaria facilitada, una variable agrupada formada por los promedios semanales de los nacimientos de carácter prematuro.

### 2.1.2. Variables independientes

Al igual que con la variable dependiente, se calcularon los promedios semanales para las  $PM_{10}$  ( $\mu g/m^3$ ),  $NO_2$  ( $\mu g/m^3$ ) y  $O_3$  ( $\mu g/m^3$ ), a partir de los valores medios diarios de las concentraciones de estos contaminantes, que fueron registradas en las estaciones de monitorización de cada capital de provincia en el periodo 2001-2009. A partir de estos promedios semanales se crearon las series de concentraciones medias semanales de cada contaminante. Habiendo sido cedidos todos los datos por el Ministerio de Agricultura y Medio Ambiente (MAGRAMA).

El mismo tratamiento se llevó a cabo con los datos sobre temperatura máxima diaria ( $T_{máx}$ ) y temperatura mínima diaria ( $T_{mín}$ ) que fueron facilitados por la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET 2014).

#### 2.1.2.1. Transformación de las variables

Según estudios previos la relación funcional que existe entre los contaminantes  $PM_{10}$  (Ortiz et al. 2017) y  $NO_2$  (Linares et al. 2018), tanto para la mortalidad como para la morbilidad en toda España (Díaz et al. 1999), es lineal y sin umbral, por lo que no fue necesaria la modificación de estas variables.

En cambio, el comportamiento del ozono troposférico sí que requiere ser transformado (Díaz et al. 1999; Díaz, Ortiz, et al. 2018) por presentar una relación cuadrática en forma de U, siendo la rama de la derecha de esta U la que implica efectos en salud y variando así mismo, entre una ciudad a otra –al igual que ocurre con la variable temperatura (Carmona, Díaz, Mirón, Ortiz, et al. 2016; Díaz et al. 2015)–, el valor del vértice de la parábola. Este valor ha sido recientemente calculado para cada capital de provincia española ( $O_{3umbral}$ ) (Díaz, Ortiz, et al. 2018). Finalmente, se creó a partir de las concentraciones medias diarias de ozono una nueva variable  $O_{3h}$  definida del siguiente modo:

$$O_{3h} = 0 \text{ if } O_3 < O_{3umbral}$$

$$O_{3h} = O_3 - O_{3umbral} \text{ if } O_3 > O_{3umbral}$$

Los valores diarios de  $O_{3h}$  se promediaron a nivel semanal, al igual que se hizo con las  $PM_{10}$  y el  $NO_2$ .

### 2.1.3. Variables control

El análisis se controló por la tendencia lineal de las series, la estacionalidad anual y semestral utilizando las funciones seno y coseno para los periodos de 52 y 26 semanas, por la naturaleza autorregresiva de la propia serie y la influencia que ejerce la temperatura en periodos de ola de calor y/o de frío.

Para ver el efecto que en el PP ejerce la temperatura en extremos térmicos, a partir de la temperatura máxima diaria ( $T_{máx}$ ) y de la temperatura mínima diaria ( $T_{mín}$ ), obtenidas en el

observatorio de cada capital de provincia, se crearon nuevas variables definidas del siguiente modo:

#### 2.1.3.1. Efecto del calor

Se determinó a partir de los valores diarios de  $T_{\text{máx}}$  si dicha temperatura superaba el valor de la temperatura de definición de ola de calor en cada provincia ( $T_{\text{umbral}}$ ) (Díaz et al. 2015), definiéndose la temperatura en ola de calor ( $T_{\text{calor}}$ ) del siguiente modo:

$$T_{\text{calor}} = 0 \text{ if } T_{\text{máx}} < T_{\text{umbral}}$$

$$T_{\text{calor}} = T_{\text{máx}} - T_{\text{umbral}} \text{ if } T_{\text{máx}} > T_{\text{umbral}}$$

La variable diaria  $T_{\text{calor}}$  así creada se promedió también a nivel semanal.

#### 2.1.3.2. Efecto del frío

Igualmente para el frío se creó la variable diaria  $T_{\text{frío}}$  en función de la temperatura de definición de ola de frío (Carmona, Díaz, Mirón, Ortíz, et al. 2016):

$$T_{\text{frío}} = T_{\text{umbral}} - T_{\text{mín}} \text{ if } T_{\text{mín}} < T_{\text{umbral}}$$

$$T_{\text{frío}} = 0 \text{ if } T_{\text{mín}} > T_{\text{umbral}}$$

Estos valores diarios de  $T_{\text{frío}}$  se promediaron a nivel semanal.

#### 2.1.4. Variable retardada

En cada capital de provincia se crearon para cada una de las variables independientes y en relación a la fecha del parto, un total de 37 variables retardadas, por haberse comprobado en análisis previos (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016) que el efecto de las variables ambientales en la variable PP puede ser tanto a corto como a largo plazo. Esto permite determinar los impactos y otras posibles asociaciones que pudiesen darse a lo largo de un periodo de gestación pre-término (Howson et al. 2012). Determinándose así mismo las posibles ventanas de susceptibilidad para PTB durante la gestación.

### 2.2. Proceso de análisis y modelización

Utilizando metodología Box-Jenkins (George E. P. Box, Gwilym M. Jenkins, Gregory C. Reinsel 2015) se determinaron los retardos semanas en los que se estableció significación estadística, entre el PP y la variable independiente analizada. Realizándose posteriormente las funciones de correlación cruzadas (FCC) entre la serie preblanqueada de PP y la correspondiente serie preblanqueada de  $PM_{10}$ ,  $NO_2$  y  $O_3$ . En el caso concreto de la variable temperatura se realizaron igualmente las FCC para las variables control  $T_{\text{máx}}$  y  $T_{\text{mín}}$ .

Esta metodología ya ha sido utilizada con éxito en estudios previos llevados a cabo en la ciudad de Madrid (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016; Díaz et al. 2016). Siendo las FCC las que permiten determinar los retardos en los que se establecen, a nivel semanal, las asociaciones con el PP.

Como estos retardos hacen referencia a la semana del parto, habrá que restar a las 37 semanas de gestación de un parto a término (Howson et al. 2012) el valor del retardo en relación al parto. Así por ejemplo, una asociación en el retardo 17 antes del parto se refiere a la semana 20 de gestación:  $37-17 = 20$  semana de gestación.

En el proceso de modelización se introdujeron estas variables significativas en las FCC realizadas con el PP y las variables control anteriormente descritas. En el caso particular de la variable control temperatura se introdujeron sólo aquellas variables que habían sido significativas en las FCC realizadas con el PP.

Por la propia naturaleza de la variable PP, se utilizó para su análisis el modelo de regresión de Poisson sobredisperso y autorregresivo (Tobias et al. 2001) y con la técnica “backward stepwise regression” se fueron eliminando gradualmente las variables explicativas menos significativas, obteniéndose un modelo final de Poisson sólo con aquellas variables que resultaron ser estadísticamente significativas ( $p\text{-valor} < 0.05$ ). Señalar que para cualquiera de los contaminantes, si el total de datos recogidos sin lagunas en su serie temporal era de duración menor a 3 años (menor a 156 semanas de duración), la serie no fue introducida en el modelo Poisson, por considerarse los 3 años de duración, la duración mínima que toda serie temporal debe tener para ser estable y sin datos espurios (Saez et al. 1999).

Todos estos RR de PP se calcularon para cada capital de provincia por aumentos de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en los contaminantes químicos  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{NO}_2$  y  $\text{O}_3$ .

Posteriormente estos RR obtenidos en los modelos de regresión de Poisson, se combinaron mediante un metaanálisis de efectos aleatorios que incorporó, en la ponderación (Sterne 2009), una estimación de variabilidad inter-estudio (heterogeneidad), obteniéndose así una medida del RR (IC 95%) tanto a nivel de comunidad autónoma como a nivel nacional.

### *2.3. Determinación del impacto en el PP atribuible a los contaminantes químicos*

Para cada provincia, se calculó a partir de dichos RR, el riesgo atribuible proporcional (RAP) asociado aplicando la fórmula:  $\text{RAP} = [(\text{RR}-1)/\text{RR}] \times 100$  (Coste and Spira 1991). Siendo este RAP el porcentaje de nacidos con PP por cada aumento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración del contaminante químico en cuestión.

Finalmente, a partir de los RAP, siguiendo la metodología utilizada en estudios anteriores (Díaz, Ortiz, et al. 2018; Linares et al. 2018; Ortiz et al. 2017), se calcularon los casos de PP atribuibles a cada contaminante para aumentos de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Para realizar el análisis estadístico los programas de software utilizados fueron: SPSS Statistics v.22 (IBM Company) y STATA/SE 14.1 (StataCorp LP).



### 3. Resultados

No habiendo datos disponibles para las capitales de provincia de Girona, Huesca y Lugo, en la Tabla 1 se muestran los resultados del análisis descriptivo de la variable dependiente prematuridad al nacer (PP) para un total de 46 capitales de provincia. Siendo el periodo de estudio desde el 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2011, 9 años (470 semanas), de duración.

Los datos correspondientes al análisis descriptivo de las variables independientes, que son las variables de contaminación por  $PM_{10}$ ,  $NO_2$  y  $O_3$ , se muestran en la Tabla 2 para ese mismo periodo de 9 años (470 semanas) en esas mismas 46 capitales de provincia. Señalar que en el caso de no haber datos suficientes como para formar una serie temporal sin lagunas de longitud adecuada, aparece en blanco la columna correspondiente a dicho contaminante y no se tiene en cuenta para efectos del análisis. Esto ocurrió con los contaminantes  $PM_{10}$  y  $NO_2$ . Los valores más elevados se dieron en el caso de las  $PM_{10}$  en la provincia de S.C.Tenerife, en el caso del  $NO_2$  en Madrid y en el caso del  $O_3$  en Cáceres.

Los coeficientes de correlación que tienen lugar entre las  $PM_{10}$  y el  $NO_2$ , las  $PM_{10}$  y el  $O_3$ , y el  $NO_2$  y el  $O_3$  se presentan en la Tabla 3. Mostrándose la elevada correlación positiva que se da entre los contaminantes primarios  $PM_{10}$  y  $NO_2$ , y los coeficientes negativos que se dan con respecto al contaminante secundario  $O_3$ .

En la Tabla 4 se muestran los resultados de las posibles ventanas de susceptibilidad existentes a lo largo del periodo gestacional según se hubiese establecido en los modelos Poisson finales, para cada capital de provincia, asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre la variable PP y las concentraciones de las diferentes variables independientes. Esta información se presenta a nivel de trimestre, de lag o retardo, de semana y mes de gestación.

Señalar que aunque las FCC fueron significativas en Ciudad Real (99 semanas), Orense (105 semanas) y Pontevedra (103 semanas) para la variable  $NO_2$  y en Badajoz (157 semanas) para la variable  $O_3$ . Finalmente estas series no fueron incluidas para la realización de los modelos Poisson finales, por tener una duración insuficiente (Saez et al. 1999).

Estableciéndose asociación estadísticamente significativa para prematuridad y  $PM_{10}$  en 16 capitales de provincia, 5 en el primer trimestre, 4 en el segundo y en 8 el tercero. En el caso del  $NO_2$  de las 10 capitales de provincia en las que se estableció relación, 6 lo hacen en el primer trimestre, 4 en el segundo y 4 en el tercero. Para el ozono no se estableció relación alguna con la prematuridad en ninguna de las 46 capitales de provincia analizadas.

En los metanálisis de las Figuras 1 y 2 se presenta el RR global para PP por aumentos de  $10 \mu g/m^3$ , siendo en el caso de las  $PM_{10}$  de 1.071 (IC95%: 1.049, 1.093) (Figura 1), y de 1.150 (IC95%: 1.084, 1.220) en el caso del  $NO_2$  (Figura 2). Mostrándose así mismo en estas mismas figuras los resultados de los RR estructurados por provincia y Comunidad Autónoma, para aquellas capitales de provincia en las cuales los modelos Poisson resultaron ser significativos, tanto para las  $PM_{10}$  (Figura 1) como para el  $NO_2$  (Figura 2).

Finalmente, los valores de los riesgos atribuibles poblacionales (RAP) para parto prematuro debidos a aumentos de  $10 \mu g/m^3$  en la concentración de ambos contaminantes,  $PM_{10}$

y NO<sub>2</sub>, se muestran en la Tabla 5, incluyéndose únicamente aquellas capitales de provincia cuyos RR habían sido estadísticamente significativos. Siendo, en el periodo de 9 años de estudio, para el conjunto de España el número de PP atribuibles para las PM<sub>10</sub> de 15860 (IC95%: 3240, 27734) que se corresponde con un RAP de 6.63% (IC95%: 4.67, 8.51), y para el NO<sub>2</sub> de 13.04% (IC95%: 7.75, 18.03), que se corresponde con un total de 5731 (IC95%: 436, 10681) PP.

Señalar así mismo que en el caso del O<sub>3</sub> al no haberse establecido relación alguna estadísticamente significativa entre el O<sub>3</sub> y la prematuridad al nacer, no se pudieron establecer RAP alguno.

#### 4. Discusión

La prevalencia de PP durante los nueve años de estudio fue del 8,0% (Tabla 1). Esta menor prevalencia, con respecto al 11.1% de prevalencia mundial que se estimó en 2010 (Blencowe et al. 2013), se debe en gran medida a la elevada calidad de la asistencia que ofrece España en cuanto a términos de cuidados perinatales y postnatales se refiere (MSSSI 2017).

Al observar las prevalencias en las diferentes capitales de provincia (Tabla 1) destacan las de S.C.Tenerife con un 9.7% de PP y Murcia con un 9.4% de PP. Provincias ambas en las que además de darse una elevada concentración media a contaminantes atmosféricos –el valor medio de PM<sub>10</sub> en S.C.Tenerife (Tabla 2) es el más elevado de todas las capitales de provincia-, la edad media de la madre es, respectivamente, la tercera y cuarta más temprana a nivel de todo el país (MSSSI 2017), tras Ceuta y Melilla, capitales de provincia para las cuales no se dispuso de datos adecuados.

En la Tabla 1 también se puede apreciar una división norte-sur de la variación de los valores medios de prematuridad entre comunidades. Esta misma variación se ve en cuanto a términos de pobreza, desigualdad socioeconómica (Llano Ortiz 2017) y edad media temprana de maternidad se refiere (MSSSI 2017). Dándose los valores más elevados de prematuridad en las provincias del sur con menor nivel socioeconómico y una menor edad media materna. Hecho que se ve agravado por las altas concentraciones de contaminación atmosférica química a la que se han visto expuestas (Tabla 2) y por la relación de ésta con el nivel socioeconómico (Chan et al. 2015; Li et al. 2016; Padula et al. 2014).

Aunque en el presente estudio no se haya dado relación estadísticamente significativa entre el PP y el O<sub>3</sub> (Tabla 4), sí que los coeficientes de correlación entre este contaminante y los contaminantes primarios, PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub> (Tabla 3), han sido lo esperado: coeficientes negativos por ser el O<sub>3</sub> un contaminante secundario que requiere para su formación de óxidos de nitrógeno (NO<sub>x</sub>) y de Compuestos Orgánicos Volátiles (COV) (Díaz et al. 2017).

Justificándose en cambio, los coeficientes significativos y positivos que se han establecido entre las PM<sub>10</sub> y el NO<sub>2</sub> (Tabla 3), por presentar ambos un mismo origen en común, el tráfico rodado (Querol et al. 2012), que es la principal fuente de contaminación de la atmósfera urbana. Presentándose los valores más elevados en Madrid y Vitoria, provincias ambas en las que existe gran número de monitores de área urbana tipo tráfico (Melorose et al. 2015), y que igualmente se pueden ver afectadas, por ser provincias del norte y centro de

España, por dos fenómenos característicos de este país: el polvo del Sáhara (Díaz et al. 2017) y las advencciones de combustión de biomasa (Linares et al. 2017).

#### 4.1. $PM_{10}$

##### 4.1.1. *Posible mecanismo biológico*

Es del material particulado (PM) del contaminante que más constancia se tiene sobre su posible mecanismo de acción biológico en el PP. Se sabe que estas partículas acceden principalmente por vía respiratoria, viéndose ya a este nivel una inflamación de los tejidos debido al estrés oxidativo que generan los compuestos químicos y metales que dichas partículas transportan (Li, Xia, and Nel 2008). El PM puede a su vez atravesar la pared alveolar, llegar al torrente circulatorio y producir esta misma situación de estrés oxidativo con la ya citada situación pro-inflamatoria (Møller et al. 2014), junto con una pro-trombótica (Martinelli et al. 2012, 2013). Esta situación pro-trombótica puede dar lugar a una disminución del flujo placentario y a una hipertensión materna (Babisch and Kamp 2009), siendo los trastornos hipertensivos factores de riesgo conocidos para PP (Goldenberg et al. 2008), y concordando esto con el efecto a lo largo de todo el embarazo que han tenido las PM en el presente estudio (Tabla 4). Así mismo, se sabe que el PM está implicado en procesos de inflamación uterina (Nachman et al. 2016), que provocan igualmente prematuridad al nacer.

Entre los factores de inflamación más conocidos se encuentra la proteína C reactiva que se ve aumentada por la acción de las PM (Lee et al. 2011) y también en trastornos hipertensivos como la pre-eclampsia (Tjoa et al. 2003), que es así mismo otra de las principales patologías predictoras de parto prematuro (Redman et al. 1999). Ésta se presenta por definición más allá de la semana 20 de gestación, al igual que lo visto en el estudio aquí presentado (Tabla 4), en el que el impacto en torno a dicha semana se da en las cuatro capitales de provincias en las cuales se establece significación en el segundo trimestre para las  $PM_{10}$  y la PP.

Las variaciones, principalmente por aumentos, de los niveles plasmáticos de otras citoquinas son igualmente marcadores biológicos intermedios relevantes del efecto inflamatorio desencadenado por la PM y de su relación con el PP (Ferguson et al. 2014), desempeñando éstas a su vez, por ser polipéptidos, un papel central en la señalización celular y remodelación tisular (Nathan and Sporn 1991). Viéndose, así mismo, alteraciones de sus niveles plasmáticos por aumento del promedio de  $PM_{10}$  en el tercer trimestre de gestación (Latzin et al. 2011), impacto que concuerda con el presente estudio (Tabla 4).

Finalmente, la situación de estrés oxidativo puede llevar a daño epigenético en la placenta por ser éste un órgano que intenta adaptarse a los agentes externos por los que se ve afectado (Sood et al. 2006), con la alteración entre otras, de la concentración de DNA mitocondrial placentario y su posible efecto adverso al nacimiento (Gemma et al. 2006). Otros productos oxidantes a nivel mitocondrial también se han visto aumentados por el impacto de las  $PM_{10}$  a lo largo de todo el embarazo (Grevendonk et al. 2016), impacto prolongado visto también para las  $PM_{10}$  en el presente estudio (Tabla 4).

#### 4.1.2. Efectos encontrados

Al igual que en multitud de revisiones sistemáticas (Klepac et al. 2018; Lamichhane et al. 2015) el efecto de las  $PM_{10}$  se ha visto a lo largo de todo el embarazo (Tabla 4), siendo más llamativo en el segundo (Padula et al. 2014; Qian et al. 2016) y tercer trimestre (Padula et al. 2014; Stieb et al. 2012), concretamente en los dos últimos meses (Tabla 4), viéndose lo mismo en China (Zhao et al. 2015). Al mantener colinealidad con las  $PM_{2.5}$  –lo cual concuerda también a nivel de estudio por dar impacto en la PP a lo largo de todo el embarazo (Sun et al. 2015), e incluso para el municipio de Madrid en el segundo (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016) y tercer trimestre de gestación (mismo día del parto) (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016)– hacer hincapié que el mecanismo biológico de acción está igualmente en relación al estrés oxidativo, que produce inflamación y facilita el PP. Viéndose, por acción de las  $PM_{2.5}$ , aumentos de compuestos oxidativos potenciales en el mismo día del parto (Lavigne et al. 2018), tercer trimestre, al igual que en el presente estudio (Tabla 4). Y siendo incluso diferente el impacto según sea la fuente de emisión (Laurent et al. 2016).

Es importante también ver el efecto que ha tenido en el primer trimestre (Tabla 4), hecho que también se ha dado en UK en estudios ajustados por variables socioeconómicas (Hannam et al. 2014) y en EEUU, en los que se aumentó la probabilidad de hipertensión gestacional y por parto de PP en un 5-8% (Lee et al. 2013). Asociándose en otros estudios el impacto en la 4ª semana de gestación (Rappazzo et al. 2014), semana ésta próxima al momento de implantación y formación placentaria (Moore 2013), que si se ven alterados pueden provocar PP. En este último estudio (Rappazzo et al. 2014) también se vio, al igual que en el presente estudio (Tabla 4) el impacto en las dos semanas previas y en la previa al parto.

### 4.2. $NO_2$

#### 4.2.1. Posible mecanismo biológico

A pesar de ser menos conocido que el de las PM, se cree que pueden actuar de manera similar en el PP. Así pues, es conocido que ambos contaminantes pueden producir daño congénito (Vrijheid et al. 2011). Alteraciones éstas que son facilitadoras para PP, y que se dan principalmente por impactos en el primer trimestre, al igual que el presentado en el estudio (Tabla 4), por ser el de mayor susceptibilidad para daño congénito (Moore 2013).

Otra de las principales patologías predictoras de PP es la preeclampsia (Redman et al. 1999), viéndose alterados los niveles de dos de sus marcadores angiogénicos principales (Zhu et al. 2016) en el segundo trimestre de gestación (van den Hooven, Frank H Pierik, et al. 2012) por concentraciones elevadas de  $NO_2$  y  $PM_{10}$ , siendo coincidente igualmente con el estudio aquí presentado (Tabla 4).

Por último, se han determinado en muestras del cordón umbilical alteraciones de los niveles de células inmunes a lo largo de todo el embarazo (Baiz et al. 2011), siendo mayor la asociación para el  $NO_2$  en el segundo trimestre, al igual que los resultados obtenidos en este estudio (Tabla 4). Con respecto a este efecto en la inmunidad, hay que tener en cuenta ya no sólo que se pueda ver alterada la competencia inmune de la descendencia (Smith et al. 2008), sino que también se puede hipotetizar una posible afectación en la de la madre, haciendo que ésta se más propensa a padecer infecciones que son factor de riesgo para PP.

#### 4.2.2. Efectos encontrados

En cuanto al impacto del NO<sub>2</sub> en la prematuridad, se han documentado impactos como el del presente estudio (Tabla 4), en estudios llevados a cabo en Canadá con aumentos del riesgo para PP del 8.5% (IC95%: 5.5, 10.3) (Lavigne et al. 2016) y en EEUU en los que se ajustó por diferentes variables (Padula et al. 2014). En este último estudio (Padula et al. 2014) se documentó también un importante impacto en el segundo trimestre de gestación -en torno a la semana 20 de gestación en el presente estudio (Tabla 4)- trimestre éste que está en relación con el desarrollo de hipertensión y pre-eclampsia, ambos determinantes de prematuridad (Redman et al. 1999). Señalar también que para el municipio de Madrid aunque no se dio impacto para el NO<sub>2</sub> y PP en estudios similares (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016), sí que se dio en relación a la mortalidad fetal tardía, que está altamente relacionada con la prematuridad al nacer (Blencowe et al. 2013). Así mismo en España, en la cohorte INMA (Estarlich et al. 2016), sí que se estableció relación entre el PP y el NO<sub>2</sub> del interior de los hogares, a lo largo de todo el embarazo y en el segundo trimestre, como en el presente estudio (Tabla 4).

El impacto establecido en el primer trimestre (Tabla 4) también se vio en China (Qian et al. 2016), siendo este trimestre crucial para daño congénito (Moore 2013) y PP.

### 4.3. O<sub>3</sub>

#### 4.3.1. Posible mecanismo biológico y efectos encontrados

Aunque en el presente estudio no se ha establecido impacto del O<sub>3</sub> en el PP (Tabla 4), principalmente por haberse medido en estaciones urbanas cuando en realidad es un contaminante secundario característico de la periferia de las ciudades, sí que la literatura establece su relación con los trastornos hipertensivos que pueden desencadenar PP (Hu, Ha, and Xu 2017), junto con una posible disminución del calibre arterial (Park et al. 2005) y un aumento de la resistencia de los vasos umbilicales (Carvalho et al. 2016).

Así mismo, está igualmente documentado su impacto: a lo largo de todo el embarazo en estudios ajustados por comorbilidades maternas (Lavigne et al. 2016) y/o nivel socioeconómico (Lavigne et al. 2016); en el primer trimestre en estudios de EEUU (Lee et al. 2013) y España (municipio de Madrid) (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016), y en el tercero en estudios realizados en China (Qian et al. 2016) y España (municipio de Madrid) (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016).

### 4.4. Metaanálisis y riesgos atribuibles poblacionales

El impacto para el PP a nivel de todo el país (Figuras 1 y 2) muestra un mayor RR global para el contaminante NO<sub>2</sub> que para las PM<sub>10</sub>. Riesgos similares se dieron con anterioridad en diferentes estudios, tanto para el NO<sub>2</sub> (OR: IC95% (1.17 (1.08, 1.27)) a lo largo de todo el embarazo (Li et al. 2016), como para las PM<sub>10</sub> en los últimos dos meses de gestación (OR: IC95% (1.07 (1.02, 1.13)) (Zhao et al. 2015), manteniéndose incluso esta diferencia de riesgo en aquéllos en los que se ajustó el PP con diferentes comorbilidades maternas (Lavigne et al. 2016). Todo indica a que el NO<sub>2</sub>, en el caso concreto del PP está actuando como un contaminante mucho más irritante que las PM<sub>10</sub> en ventanas de susceptibilidad claves para la

posterior consecución de PP. De hecho, por niveles elevados de exposición a  $PM_{10}$  y  $NO_2$  a lo largo de todo el embarazo, se ha visto un mayor riesgo a largo plazo de aumento de la proteína C reactiva (van den Hooven, de Kluizenaar, et al. 2012) -principal factor de inflamación, que implica PP-, en relación niveles elevados de  $NO_2$  que de  $PM_{10}$ .

El hecho de que Burgos, Soria y Cáceres hayan presentado niveles elevados de RR para  $NO_2$  (Figura 2), puede explicarse por la colinealidad que existe entre las  $PM_{10}$  y el  $NO_2$ . Debido a que tienen el tráfico por carretera como origen común (Querol et al. 2012), y esto podría hacer que parte del riesgo debido a las  $PM_{10}$  se esté atribuyendo al  $NO_2$ .

Finalmente, para el conjunto de España, el RAP para el  $NO_2$  (RAP: 13.04% (IC95%: 7.75, 18.03)) ha sido mayor que el de las  $PM_{10}$  (RAP: 6.63% (IC95%: 4.67, 8.51)) (Tabla 5), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, a pesar de haberse establecido este mayor RAP global para el  $NO_2$  y ser mayores las concentraciones promedio de éste con respecto a las de las  $PM_{10}$  (Tabla 2), se han tenido lugar mayor número de PP asociados a  $PM_{10}$  que a  $NO_2$ . Esto se debió a los riesgos elevados de capitales como Madrid y Zaragoza, y por ser mayor el número de capitales con asociación con las  $PM_{10}$  que con el  $NO_2$  (Tabla 5). Así mismo, debido a la alta colinealidad existente entre las  $PM_{10}$  y el  $NO_2$ , en parte por tener el mismo origen en común (Querol et al. 2012), estos resultados indican que el tráfico rodado es el principal causante de los PP debido a la contaminación del aire en España.

#### 4.5. Debilidades y fortalezas

La principal limitación del estudio está en que los datos de PP con los que se trabajó no hacen diferencia alguna entre parto prematuro espontáneo y parto causado por prácticas médicas que pueden ser causantes de PP (Malley et al. 2017) y aumentan a su vez el riesgo del mismo si se ha estado expuesto a elevadas concentraciones de contaminación atmosférica (Zhao et al. 2015).

Con respecto a los datos de contaminación, el haber sido tomados en estaciones urbanas puede haber subestimado el efecto de los contaminantes (Dibben and Clemens 2015). Siendo limitación del estudio también, el hecho de que para algunas capitales de provincia al no haber datos suficientes como para completar una serie fiable (Tabla 2), no se pudo realizar modelización alguna. Así mismo, esta característica marcó la principal fortaleza del estudio, puesto que aseguró que las series utilizadas fuesen fiables y estables (Saez et al. 1999).

Finalmente, el hecho de que se haya utilizado metodología de series temporales, que puede ser complementaria a los estudios de cohortes y caso-control, y a su vez es coste-eficiente, fue otra de las fortalezas del estudio. Más aún si se tiene en cuenta que el gasto atribuido a un número de nacimientos PP similar al atribuido en el presente estudio tan sólo a las  $PM_{10}$ , supuso en EEUU un gasto de 5.09 billones de dólares, 760 millones de los cuales se destinaron a atención médica (Trasande et al. 2016) y siendo incluso mayor la fracción atribuible en el caso de las regiones de tipo urbano (Trasande et al. 2016).

## 5. Conclusiones

Este estudio ha demostrado la imperante necesidad, junto con la mitigación de otra serie de factores de riesgo que igualmente impliquen parto prematuro (Zhao et al. 2015), de la toma de medidas en Salud Pública principalmente de carácter estructural que consigan disminuir los niveles de contaminación atmosférica en las ciudades. Así mismo, ha mostrado coherencia entre los mecanismos biológicos conocidos para los principales contaminantes atmosféricos urbanos y los resultados obtenidos en publicaciones previas, siendo el impacto en salud, para estos 9 años de estudio, muy elevado -con 5731 casos atribuibles al NO<sub>2</sub> y 15860 para las PM<sub>10</sub>- que implica a su vez un gran gasto económico (Trasande et al. 2016) que se podía haber evitado con la toma de medidas adecuadas.

## 6. Tablas

**Tabla 1.**

Estadísticos descriptivos de parto prematuro (< 37 semanas de gestación) por provincia: España, 2001-2009 (días totales = 3290; semanas= 470).

Capital de provincia	Nacimientos totales	Parto prematuro (< 37 semanas de gestación)					
		Total	Prevalencia (%)	Media	Desviación estándar	Mín.	Máx.
A Coruña	21475	1635	7.6	0.4	0.3	0.0	1.4
Albacete	19941	1578	7.9	0.4	0.3	0.0	1.4
Alicante	37334	3316	8.9	0.4	0.3	0.0	1.4
Almería	24575	2213	9.0	0.6	0.3	0.0	1.7
Ávila	6165	529	8.6	0.1	0.2	0.0	0.7
Badajoz	18201	1498	8.2	0.4	0.3	0.0	1.6
Barcelona	159488	11058	6.9	2.8	0.8	0.7	5.6
Bilbao	32097	2410	7.5	0.6	0.3	0.0	1.9
Burgos	18180	1135	6.2	0.3	0.2	0.0	1.1
Cáceres	10529	733	7.0	0.2	0.2	0.0	0.9
Cádiz	11958	871	7.3	0.2	0.2	0.0	1.0
Castellón	20869	1623	7.8	0.4	0.3	0.0	1.9
Ciudad Real	8394	696	8.3	0.2	0.2	0.0	1.0
Córdoba	39145	2525	6.5	0.6	0.4	0.0	2.0
Cuenca	5854	380	6.5	0.1	0.1	0.0	0.6
Granada	26642	2144	8.0	0.5	0.3	0.0	1.7
Guadalajara	9302	705	7.6	0.2	0.2	0.0	0.9
Huelva	18884	1709	9.0	0.4	0.3	0.0	1.4
Jaén	14403	958	6.7	0.2	0.2	0.0	1.0
Las Palmas	40431	3587	8.9	0.9	0.4	0.0	2.4
León	11556	997	8.6	0.3	0.2	0.0	1.0
Lleida	16498	1360	8.2	0.3	0.3	0.0	1.3
Logroño	16423	1226	7.5	0.3	0.3	0.0	1.6
Madrid	359835	28852	8.0	7.3	1.4	3.1	11.6
Málaga	68945	6401	9.3	1.6	0.6	0.3	3.6
Murcia	56743	5313	9.4	1.4	0.5	0.3	3.4
Ourense	9455	695	7.4	0.2	0.2	0.0	1.0
Oviedo	19171	1610	8.4	0.4	0.3	0.0	1.4
Pamplona	22678	1609	7.1	0.4	0.3	0.0	1.6
P.Mallorca	46744	3689	7.9	0.9	0.4	0.0	2.3
Pontevedra	8544	670	7.8	0.2	0.2	0.0	0.9
Salamanca	14380	967	6.7	0.2	0.2	0.0	1.4
Santander	16427	1187	7.2	0.3	0.2	0.0	1.0
S.C.Tenerife	22260	2168	9.7	0.6	0.3	0.0	1.6
Segovia	5405	360	6.7	0.1	0.1	0.0	0.6
Sevilla	85590	7452	8.7	1.9	0.6	0.3	4.1
Soria	4303	346	8.0	0.1	0.1	0.0	0.7
S.Sebastián	16932	1171	6.9	0.3	0.2	0.0	1.3
Tarragona	17539	1340	7.6	0.3	0.2	0.0	1.4
Teruel	3812	261	6.8	0.1	0.1	0.0	0.6
Toledo	9740	808	8.3	0.2	0.2	0.0	0.9
Valencia	88907	7391	8.3	1.9	0.6	0.3	3.9
Valladolid	28603	2451	8.6	0.6	0.3	0.0	1.7
Vitoria	23778	1533	6.4	0.4	0.3	0.0	1.6
Zamora	5752	402	7.0	0.1	0.1	0.0	0.9
Zaragoza	71104	6160	8.7	1.6	0.6	0.1	4.0



Tabla 2.

Estadísticos descriptivos de los niveles de PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> (µg/m<sup>3</sup>), por provincia: España, 2001-2009. Sólo se muestran los valores para las capitales de provincia con valores válidos para cualquiera de los contaminantes del aire.

Capital de provincia	PM <sub>10</sub>					NO <sub>2</sub>					O <sub>3</sub>				
	N	Media	DE	Mín	Máx	N	Media	DE	Mín	Máx	N	Media	DE	Mín	Máx
A Coruña	105	33.5	11.1	17.1	79.9						239	44.1	17.0	4.6	80.3
Albacete	465	46.1	15.2	14.9	113.3	468	15.8	7.4	3.6	61.6	470	87.6	26.9	19.3	153.7
Alicante						459	34.7	12.4	9.5	68.2	467	73.0	17.7	26.7	107.9
Almería	209	40.9	11.5	17.9	94.4	470	40.1	10.3	5.0	66.5	470	73.9	17.4	27.6	112.1
Ávila						411	37.2	12.7	5.8	116.7	414	71.9	26.8	10.9	142.6
Badajoz	416	18.3	8.5	4.6	53.4	407	11.4	6.2	2.2	40.9	157	89.1	21.1	41.1	143.4
Barcelona						470	43.5	14.3	13.2	90.6	470	42.6	19.6	2.1	99.9
Bilbao	301	34.4	12.2	8.0	99.9	470	37.3	10.3	13.2	65.7	470	55.0	19.5	5.6	115.3
Burgos	470	29.5	9.9	3.5	70.8	470	31.4	10.9	5.3	89.0	469	74.0	23.9	16.6	150.8
Cáceres	413	18.9	7.2	5.8	45.2	410	12.0	6.3	2.0	42.0	414	89.6	29.3	26.1	175.6
Cádiz											457	82.0	17.5	34.6	130.9
Castellón						470	20.7	7.1	6.7	49.2	470	75.4	20.7	25.9	121.0
Ciudad Real						99	12.9	6.6	4.4	33.0	105	84.3	21.1	42.0	135.0
Córdoba	470	46.5	18.3	12.4	122.3	467	34.2	12.7	11.6	69.4	470	76.5	30.0	16.1	138.4
Cuenca	105	30.8	11.6	9.1	66.9	102	21.8	7.5	8.8	47.0	104	73.7	25.4	21.6	126.6
Granada	470	41.9	15.6	13.7	123.6	469	44.3	13.5	17.2	95.3	470	73.3	28.6	17.7	133.1
Guadalajara	470	29.5	12.3	8.0	98.2	467	28.1	11.7	2.0	77.9	470	84.3	32.5	7.7	163.3
Huelva	470	32.4	10.9	12.9	93.6	470	19.5	5.7	7.0	40.5	470	80.5	23.1	20.4	134.6
Jaén	347	40.1	15.7	10.9	105.2	348	29.7	11.6	11.1	90.2	348	86.4	26.6	15.7	138.0
Las Palmas	313	28.6	8.4	8.4	73.6	428	42.9	14.6	3.6	87.2	417	56.7	16.4	21.7	110.4
León	466	38.0	13.1	10.6	84.2	466	35.1	14.2	9.1	79.1	466	52.6	24.9	7.0	126.3
Lleida						454	26.4	10.9	2.5	84.6	465	64.7	29.5	3.0	137.1
Logroño	442	30.2	12.4	8.3	88.4	105	15.3	7.8	3.4	38.5	442	71.1	25.7	14.6	142.4
Madrid	470	32.5	10.9	11.1	69.4	470	59.4	12.5	30.1	107.2	470	35.7	16.2	5.4	75.0
Málaga	469	31.4	13.4	7.3	112.7	470	34.9	12.1	5.5	71.5	470	78.3	19.9	21.5	124.0
Murcia	156	29.4	10.2	13.8	74.6	154	36.0	13.5	6.7	69.7	157	77.2	28.6	18.3	133.9
Ourense	105	21.8	11.2	8.1	65.0	105	35.7	12.5	18.4	88.6	103	52.8	22.6	9.0	99.7
Oviedo	418	48.2	20.0	16.3	122.3	470	45.3	11.8	16.6	82.3	470	60.8	19.2	17.0	114.4
Pamplona	468	32.6	10.7	10.9	84.7	465	28.0	12.2	3.0	72.4	470	65.8	23.0	10.9	130.7
P.Mallorca	313	28.6	8.4	8.4	73.6	428	42.9	14.6	3.6	87.2	417	56.7	16.4	21.7	110.4
Pontevedra						103	26.5	9.0	2.9	47.6	209	52.5	19.6	12.1	100.0
Salamanca	470	29.6	12.3	11.3	78.9	470	25.0	8.8	3.0	59.3	470	71.7	26.0	9.0	135.7
Santander	470	32.5	9.3	13.3	70.3	470	39.9	10.7	11.2	88.2	470	59.4	21.8	4.7	123.3
S.C.Tenerife	313	56.8	33.7	24.3	376.0	470	25.5	12.3	6.2	82.8	470	69.8	16.2	33.3	119.3
Segovia	412	36.6	21.0	5.6	105.9	413	46.5	13.6	16.1	112.0	413	67.6	24.7	16.1	140.6
Sevilla	470	40.9	13.7	14.0	95.1	470	46.2	13.0	21.1	114.5	470	58.8	22.0	14.7	114.7
Soria	378	29.5	10.7	3.7	77.2	379	28.7	9.6	3.4	58.4	377	65.9	22.1	5.7	120.0
S.Sebastián	462	29.7	10.5	7.5	75.3	470	38.7	9.5	16.7	72.8	470	47.3	17.3	6.9	98.0
Tarragona						470	24.3	7.5	4.1	53.4	314	75.5	23.7	26.5	121.6
Teruel											440	84.0	23.7	24.3	147.3
Toledo	440	39.9	15.0	8.0	106.7	453	26.6	9.9	2.9	88.1	456	83.3	31.5	13.7	154.9
Valencia	332	30.6	10.4	10.0	65.8	470	53.7	15.8	9.1	106.0	470	46.4	17.3	8.7	92.3
Valladolid	470	15.8	7.5	3.6	59.3	470	36.9	9.8	7.9	68.5	470	65.8	27.7	6.3	146.4
Vitoria	460	27.1	11.5	8.0	74.9	470	34.4	9.9	13.1	74.8	470	61.3	19.3	7.6	124.4
Zamora	409	30.0	9.2	13.0	62.2	409	43.5	11.8	18.2	96.2	410	64.0	23.4	13.1	127.7
Zaragoza	470	38.5	15.7	4.4	90.0	470	45.4	13.1	17.0	79.7	470	40.7	22.5	2.4	108.6

**Tabla 3.**

Coefficientes de correlación entre PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub>, y NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub> concentraciones entre 2001-2009. El nombre de la capital de provincial aparece en la tabla.

Capital de provincia	Coefficiente correlación PM <sub>10</sub> y NO <sub>2</sub>	Coefficiente correlación PM <sub>10</sub> y O <sub>3</sub>	Coefficiente correlación NO <sub>2</sub> y O <sub>3</sub>
A Coruña	—	-0.1717	—
Albacete	0.0259	0.3793 **	-0.3763 **
Alicante	—	—	-0.2038 **
Almería	0.1019	0.1395 *	-0.2946 **
Ávila	—	—	-0.1119 *
Badajoz	0.1468 **	0.1312	-0.3427 **
Barcelona	—	—	-0.1725 **
Bilbao	0.2831 **	-0.0907	-0.4111 **
Burgos	0.4901 **	0.2644 **	-0.2779 **
Cáceres	-0.0105	0.1366 **	-0.2368 **
Castellón	—	—	-0.3339 **
Ciudad Real	—	—	-0.5527 **
Córdoba	0.4576 **	0.1223 *	-0.5171 **
Cuenca	0.5294 **	-0.0575	-0.5479 **
Granada	0.3586 **	-0.1407 **	-0.5515 **
Guadalajara	0.4214 **	0.0324	-0.4797 **
Huelva	0.2658 **	0.1812 **	-0.4021 **
Jaén	0.4215 **	-0.0399	-0.6171 **
Las Palmas	0.3992 **	-0.0460	-0.3343 **
León	0.3148 **	-0.4078 **	-0.0772
Lleida	—	—	-0.3232 **
Logroño	0.1261	0.0867	-0.4567 **
Madrid	0.6502 **	-0.1309 **	-0.5973 **
Málaga	0.1507 **	0.0672	-0.4335 **
Murcia	0.2793 **	-0.0856	-0.6325 **
Ourense	0.3540 **	-0.5710 **	-0.3236 **
Oviedo	0.4836 **	-0.0829	-0.4962 **
Pamplona	0.3479 **	-0.0537	-0.4778 **
P.Mallorca	0.3992 **	-0.0460	-0.3343 **
Salamanca	0.1364 **	-0.0273	-0.3800 **
Santander	0.2993 **	0.0033	-0.0643
S.C.Tenerife	0.2218 **	-0.2197 **	-0.1115 *
Segovia	0.3161 **	0.0626	-0.4097 **
Sevilla	0.3167 **	0.1111 *	-0.4208 **
S.Sebastián	0.4083 **	-0.0451	-0.4594 **
Soria	0.3197 **	0.1352 **	0.0563
Tarragona	—	—	-0.3663 **
Toledo	0.2345 **	0.1505 **	-0.4432 **
Valencia	0.3843 **	-0.1158 *	-0.3819 **
Valladolid	0.2847 **	-0.1718 **	-0.3350 **
Vitoria	0.6313 **	-0.0829	-0.5108 **
Zamora	0.2342 **	0.0515	-0.3659 **
Zaragoza	0.0018	0.1707 **	-0.4325 **

\* o \*\* significa estadísticamente significativo.

Tabla 4.

Lags (número de semanas) en las cuales se ha establecido asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub> y prematuridad en España (2001-2009). El nombre de la provincial aparece en la tabla \* significa no efecto.

Provincia	Primer trimestre			Segundo trimestre			Tercer trimestre		
	Lags con asociación	Sem. gest. <sup>a</sup>	Mes gest.	Lags con asociación	Sem. gest. <sup>a</sup>	Mes gest.	Lags con asociación	Sem. gest. <sup>a</sup>	Mes gest.
Almería	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 6)	31	8
Badajoz	NO <sub>2</sub> (lag 25)	12	3	*	*	*	*	*	*
Bilbao	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 7)	30	8
Burgos	NO <sub>2</sub> (lag 32)	5	2	NO <sub>2</sub> (lag 17)	20	5	NO <sub>2</sub> (lag 1)	36	9
	*	*	*	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 8)	29	8
Cáceres	PM <sub>10</sub> (lag 30)	7	2	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 9)	28	8
Castellón	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 23)	14	4	*	*	*
Guadalajara	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 7)	30	8
Lleida	NO <sub>2</sub> (lag 25)	12	3	*	*	*	*	*	*
Logroño	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 18)	19	6	*	*	*
Madrid	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 9)	28	8
Murcia	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 5)	32	8
Oviedo	PM <sub>10</sub> (lag 25)	12	3	*	*	*	*	*	*
Pamplona	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 17)	20	5	*	*	*
P.Mallorca	NO <sub>2</sub> (lag 36)	1	1	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 3)	34	9
	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 0)	37	9
Santander	PM <sub>10</sub> (lag 34)	3	1	*	*	*	*	*	*
S.C.Tenerife	PM <sub>10</sub> (lag 25)	12	3	*	*	*	*	*	*
Sevilla	NO <sub>2</sub> (lag 29)	8	2	*	*	*	*	*	*
Soria	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 17)	20	5	*	*	*
Tarragona	NO <sub>2</sub> (lag 37)	0	1	*	*	*	*	*	*
Valladolid	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 2)	35	9
	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 5)	32	8
Vitoria	PM <sub>10</sub> (lag 33)	4	1	NO <sub>2</sub> (lag 19)	18	5	*	*	*
Zamora	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 14)	23	6	*	*	*
Zaragoza	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 16)	21	6	*	*	*

<sup>a</sup> 37 semanas de gestación (es decir, la duración de un parto a término) menos el valor numérico del lag correspondiente.

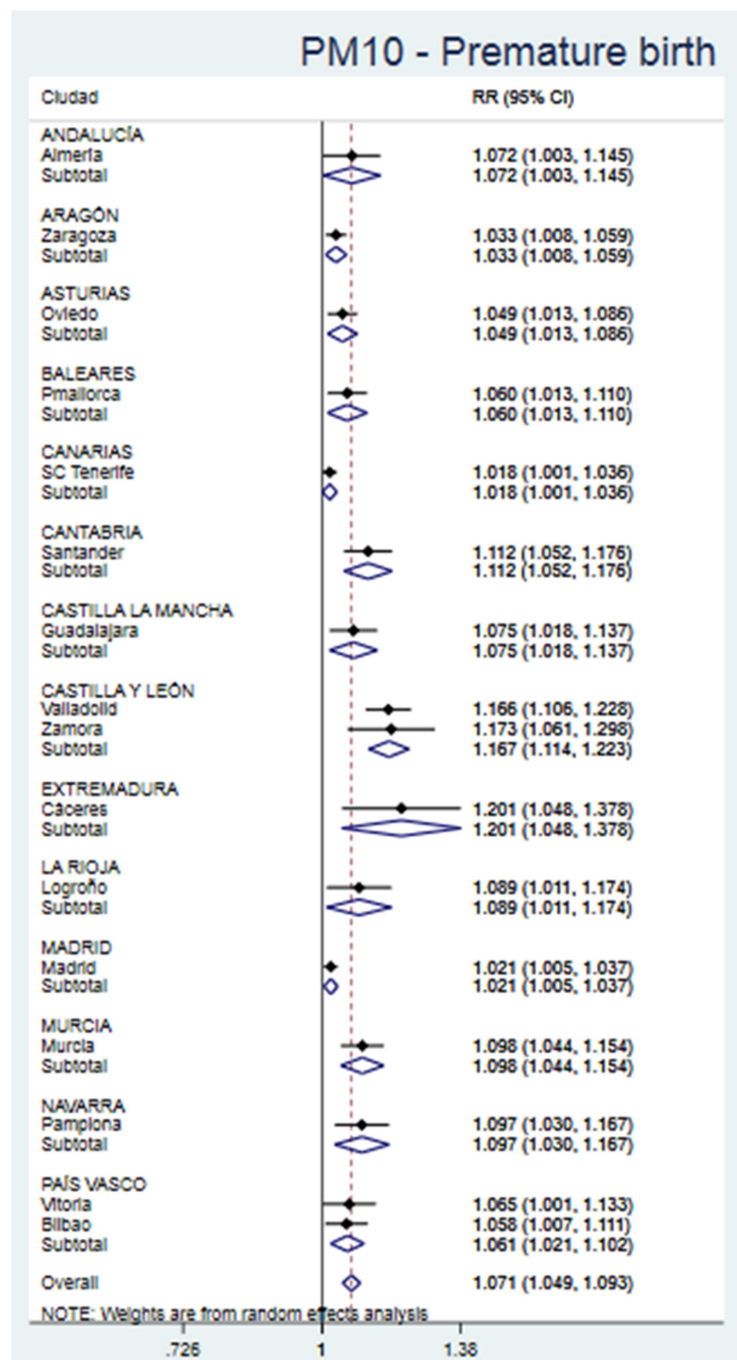
**Tabla 5.**

Riesgo atribuible poblacional (RAP) calculados para incrementos de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{10}$  y  $\text{NO}_2$  y sus partos prematuros atribuibles, por provincia y en España al completo: 2001-2009. El nombre de la provincial aparece en la tabla.

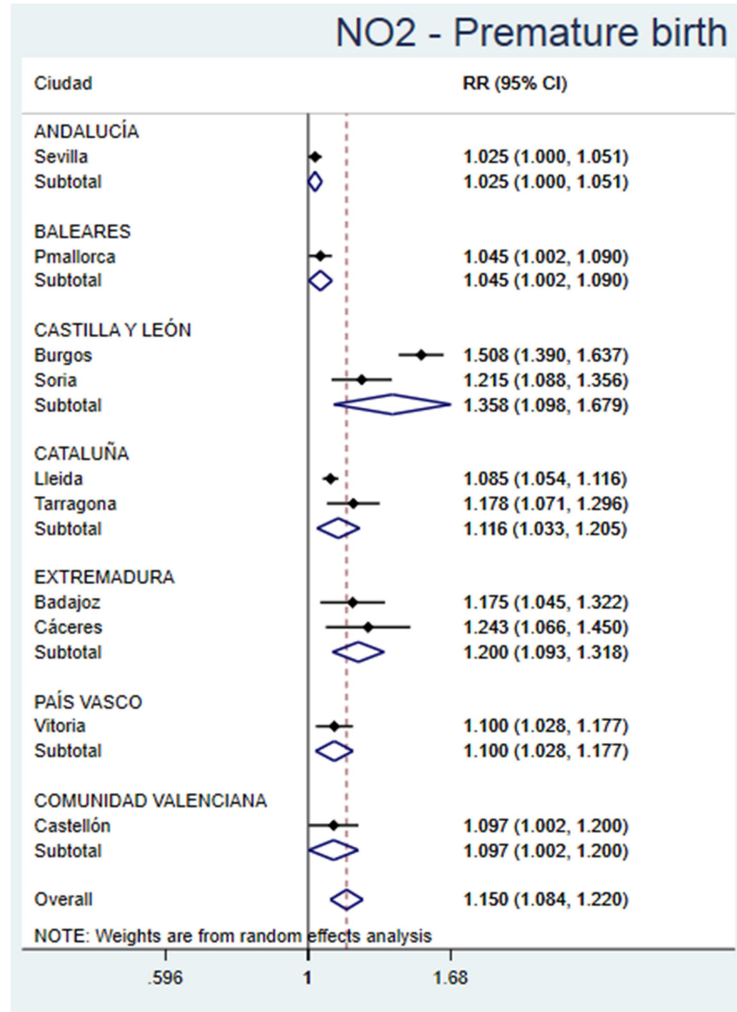
Capital de provincia	$\text{PM}_{10}$ - RAP (CI 95%)			$\text{PM}_{10}$ – Partos prematuros atribuidos (CI 95%)			$\text{NO}_2$ - RAP (CI 95%)			$\text{NO}_2$ – Partos prematuros atribuidos (CI 95%)		
Almería	6.68	(0.34	12.63)	364	(74	636)	*			*		
Badajoz	*			*			14.91	(4.29	24.36)	116	(9	216)
Bilbao	5.50	(0.73	10.03)	487	(100	852)	*			*		
Burgos	*			*			33.70	(28.06	38.91)	282	(21	525)
Cáceres	16.76	(4.54	27.41)	102	(21	178)	19.57	(6.20	31.04)	62	(5	115)
Castellón	*			*			8.83	(0.24	16.68)	278	(21	518)
Guadalajara	7.02	(1.73	12.02)	171	(35	299)	*			*		
Lleida	*			*			10.08	(4.28	15.52)	277	(21	517)
Logroño	8.21	(1.07	14.83)	299	(61	522)	*			*		
Madrid	2.04	(0.49	3.56)	8.287	(1.693	14.491)	*			*		
Murcia	8.90	(4.26	13.32)	409	(84	714)	*			*		
Oviedo	4.63	(1.27	7.89)	612	(125	1.070)	*			*		
Pamplona	8.82	(2.93	14.35)	471	(96	824)	*			*		
P.Mallorca	5.67	(1.25	9.88)	626	(128	1.095)	7.80	(5.12	10.40)	1.153	(88	2.149)
Santander	10.10	(4.97	14.96)	337	(69	590)	*			*		
S.C.Tenerife	1.79	(0.11	3.44)	772	(158	1.350)	*			*		
Sevilla	*			*			2.47	(0.02	4.85)	2.817	(215	5.250)
Soria	*			*			17.67	(8.10	26.24)	72	(5	134)
Tarragona	*			*			15.13	(6.63	22.85)	253	(19	471)
Valladolid	14.21	(9.60	18.60)	339	(69	592)	*			*		
Vitoria	6.11	(0.14	11.72)	352	(72	616)	9.06	(2.70	15.01)	422	(32	786)
Zamora	14.78	(5.72	22.96)	91	(18	158)	*			*		
Zaragoza	3.21	(0.83	5.53)	2.142	(438	3.745)	*			*		
España	6.63	(4.67	8.51)	15.860	(3.240	27.734)	13.04	(7.75	18.03)	5.731	(436	10.681)

\* significa no efecto.

## 7. Figuras



**Figura 1.** Riesgos relativos calculados para aumentos de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  en los niveles de  $\text{PM}_{10}$  debido a los partos prematuros. Sólo se muestran aquellas provincias en las que se han dado asociaciones estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). El nombre de la capital de provincia aparece en la tabla.



**Figura 2.** Riesgos relativos calculados para aumentos de  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  en los niveles de  $\text{NO}_2$  debido a los partos prematuros. Sólo se muestran aquellas provincias en las que se han dado asociaciones estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). El nombre de la capital de provincia aparece en la tabla.

## 6. Discusión

---

Una vez presentados los resultados recogidos en las anteriores publicaciones, se realiza aquí la discusión conjunta de todos ellos. Siendo la estructura que se seguirá a lo largo de la misma la siguiente:

- Se realizará una explicación en conjunto de los estadísticos descriptivos obtenidos para todas las variables analizadas:
  - Variables ambientales: contaminantes químicos ( $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$ ,  $NO_2$  y  $O_3$ ), contaminación acústica ( $Leq$  día y  $Leq$  noche), temperatura del aire máxima y mínima diaria ( $T_{máx}$  y  $T_{mín}$ ) y/o en extremos térmicos ( $T_{calor}$  y  $T_{frío}$ ).
  - Variables adversas al nacimiento: bajo peso al nacer (BPN), parto prematuro (PP) y mortalidad fetal tardía (MFT).
- Posteriormente se realizará una discusión de los resultados obtenidos en relación al impacto de cada contaminante para cada variable adversa al nacimiento, con sus efectos y su respectiva interpretación biológica. Incluyéndose así mismo, para cada uno de los resultados adversos al nacimiento, un apartado final en el que se realizará una explicación en conjunto de los riesgos relativos, y de los riesgos atribuibles poblaciones, así como de los resultados obtenidos en los metaanálisis realizados a nivel nacional.
- Finalmente se expondrán las fortalezas y limitaciones del presente trabajo, y sus implicaciones para la Salud Pública.



## 6.1. Estadísticos descriptivos.

### 6.1.1. Variables ambientales: contaminación química ( $PM_{2.5}$ , $PM_{10}$ , $NO_2$ y $O_3$ ), acústica (*Leq día y Leq noche*) y temperatura ( $T_{máx}$ y $T_{mín}/T_{calor}$ y $T_{frío}$ ).

Puesto que es para el municipio de Madrid el área para el cual se ha realizado tanto el estudio a nivel de municipio como a nivel nacional, y es además el área del que más datos se han obtenido, se puede afirmar que a lo largo del periodo de estudio, según los valores guía de la OMS (WHO 2005), para las concentraciones diarias de  $PM_{2.5}$  dichos valores se excedieron en 329 días (10.0%) y las concentraciones diarias de  $PM_{10}$  fueron excedidas en 446 días (13.6%). En el artículo de (Díaz et al. 2016)-Figura 1 se muestra el promedio semanal de las concentraciones de  $PM_{2.5}$  en Madrid 2004-2009.

Así mismo, teniendo en cuenta que los valores de referencia de la OMS para el  $NO_2$  son los valores medios anuales (WHO 2005), se puede afirmar que en el análisis del municipio de Madrid se ha superado dicho valor durante todos los años analizados. Y que en el caso del  $O_3$ , las medidas no fueron comparables puesto que el valor de referencia para la OMS es la media del valor de 8 horas (WHO 2005), y lo que aquí se consideró no fue esta media, sino la media diaria de  $O_3$ , para así, a partir de ella poder calcular la media semanal. No siendo igualmente alentadores los datos publicados en informes de calidad del aire para Madrid (Ecologistas en Acción 2018), en los cuales se resaltan el incumplimiento de los límites legales para las concentraciones de  $NO_2$  y apuntan a problemas futuros con respecto al  $O_3$  (Ecologistas en Acción 2019).

En cuanto al factor de exposición nivel de ruido urbano, decir que ha sido el ruido el contaminante ambiental que durante el periodo analizado ha presentado mayor número de superaciones de los valores guía de la OMS (WHO 2000, 2017), tanto para el día (*Leq día*) como para la noche (*Leq noche*). De hecho, en el análisis los riesgos relativos atribuidos al ruido diurno (*Leq día*) son más elevados que los atribuidos a la contaminación química del aire [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Díaz et al. 2016)-Tabla 4], habiéndose excedido durante el periodo de estudio en el 45.0% de los días (1478 días) y en el 100.0% de las noches (3285 noches). En el artículo de (Díaz et al. 2016)-Figura 2 se muestra el promedio semanal de los niveles equivalentes de ruido diurno (*Leq día*) en Madrid 2001-2009.

Así mismo, para este municipio de Madrid, en relación a la variable temperatura máxima y mínima diaria a lo largo del periodo de estudio, en hasta un total de 216 días, es decir, en el 6.6% de los días hubo olas de calor (Díaz et al. 2015), y olas de frío (Carmona, Díaz, Mirón, Ortiz, et al. 2016) se dieron en 34 días, lo que equivale al 1.0% de los días.

Por otro lado, atendiendo a los resultados a nivel nacional, a falta de realizar para las diferentes capitales de provincia un examen más exhaustivo de cada contaminante en cuestión, tras estudiar los coeficientes de correlación entre los contaminantes, se puede ver como los coeficientes positivos y significativos [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 3 y (Arroyo, Linares, and Díaz 2019)-Tabla 3] se dan entre los contaminantes primarios  $PM_{10}$  y  $NO_2$ , justificándose este hecho por tener principalmente ambos en la atmósfera urbana el mismo origen en común en el tráfico rodado (Querol et al. 2012). Así mismo, se ve como la relación más elevada entre estos dos contaminantes se establece precisamente en aquellas provincias, Madrid y Vitoria, que pertenecen a comunidades autónomas en las que hay un gran número de monitores en área

urbana de tipo tráfico (Melorose et al. 2015). Viéndose por otro lado también, como las relaciones elevadas se establecen entre las provincias del centro y norte de España [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 3 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 3], coincidiendo esto con que estas provincias se ven afectadas de manera importante por advecciones de combustión de biomasa (Linares et al. 2017) y por el fenómeno de intrusión de polvo del Sáhara (Díaz et al. 2017), fenómenos ambos que producen aumentos en la concentración de PM.

Finalmente, los coeficientes de correlación negativos que se dan entre el  $O_3$  y las  $PM_{10}$ , y el  $O_3$  y el  $NO_2$  [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 3 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 3], quedan justificados por el hecho de que el  $O_3$  es un contaminante de carácter secundario que se forma a partir del óxido de nitrógeno ( $NO_x$ ) y de los Compuestos Orgánicos Volátiles (COV) (Díaz, Ortiz, et al. 2018).

### 6.1.2. *Variables adversas al nacimiento: bajo peso al nacer (BPN), parto prematuro (PP) y mortalidad fetal tardía (MFT).*

#### 6.1.2.1. *Bajo peso al nacer (BPN).*

A nivel nacional, la prevalencia de partos con BPN fue de 7.6% [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 1] en los nueve años que duró el estudio (2001-2009). Hecho que concuerda con los datos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) (MSSSI 2018) para ese mismo periodo, que la sitúa entre un 7.0-8.0% y situando esto a su vez a España como uno de los países europeos con mayor porcentaje de nacidos con BPN, detrás de Chipre, Grecia, Bulgaria, Portugal y Hungría (OECD 2018a).

Además, en el caso concreto del municipio de Madrid es destacable el hecho de que a pesar de haberse utilizado diferente fuente de información para la obtención de los datos de BPN en el estudio realizado a nivel del municipio de Madrid con respecto a los datos que se han utilizado para dicho municipio cuando se le ha incluido a nivel nacional, los valores de las prevalencias y los valores medios promediados semanalmente han sido similares en los diferentes estudios [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 1, (Díaz et al. 2016)-Tabla 1 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 1]. Con una prevalencia y promedio semanal en los estudios llevados a cabo únicamente para el municipio de Madrid de 7.6% y 7.0 [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 1 y (Díaz et al. 2016)-Tabla 1] respectivamente, y de 7.6% y 6.9 [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 1] cuando se incluye dicho municipio en el estudio realizado a nivel nacional. Indicando todo ello que los datos, a pesar de haberse obtenido de diferente fuente de información, son válidos y homogéneos en su resultado. Así mismo la estabilidad de los datos utilizados queda también remarcado con el hecho de que el porcentaje de PP existentes en la variable BPN, cuando a esta variable se la trata como BPN a término, sea de un 57.1% [(Díaz et al. 2016)-Tabla 1], porcentaje que está próximo al 60.0% establecido en otros lugares del mundo (Gynecologists 1995), y que marca así mismo al PP como la primera causa de BPN.

Por otro lado, a nivel nacional si atendemos a los resultados globales para el BPN, se puede ver como el valor promedio semanal más elevado [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 1] se establece en aquellas capitales de provincia que más densamente pobladas están (INE 2018), el ya mencionado municipio de Madrid, la capital de provincia de Barcelona, la de Valencia y la de Sevilla, con promedios semanales de nacidos con BPN de 6.9, 2.7, 2.0 y 1.7 respectivamente.

Habiéndose podido establecer estos valores elevados muy probablemente porque en dichas capitales de provincia se están concentrando en mayor medida factores de riesgo que en la actualidad están en aumento en los países desarrollados (Forouzanfar et al. 2016), y que son a su vez facilitadores de este parto de BPN. Entre estos factores se encuentran entre otros la obesidad, la hipertensión arterial, la desigualdad socioeconómica, la exposición a tóxicos y la alta exposición a contaminantes atmosféricos y ruido (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016). En cuanto a este último factor, que es la elevada exposición a contaminantes, señalar el hecho de que puede interactuar también de manera importante con el resto de factores señalados (Gray et al. 2014; Laurent et al. 2014; Morelli et al. 2016). Relación ésta que en Madrid se ha podido establecer por ejemplo con el contaminante NO<sub>2</sub>, por haber presentado en esta ciudad su mayor concentración promedio semanal [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 3], rozando casi los 60 µg/m<sup>3</sup> de concentración promedio.

Ya por último, también señalar que a nivel nacional las diferencias existentes en los valores medios de BPN entre comunidades [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 1], presentan la misma variación que la que se da en términos de pobreza y de desigualdad socioeconómica en España. Quedando dividido el país por una línea imaginaria central, en la que las provincias pertenecientes a las comunidades del sur de España (Comunidad Valenciana, Murcia, Extremadura, Castilla-La Mancha, Canarias y Andalucía) (Llano Ortiz 2017) tienen valores medios más elevados de nacimientos de bajo peso. Además, complica la situación el hecho de que dichas comunidades también se hayan visto expuestas a concentraciones elevadas de contaminación química (Artículo 3-Tabla 2), por esa posible interacción contaminación atmosférica-nivel socioeconómico (Gray et al. 2014; Laurent et al. 2014; Morelli et al. 2016) ya mencionada, que incluso puede incurrir en un efecto de inequidad en salud ambiental (Deguen and Zmirou-Navier 2010; Havard et al. 2009).

#### 6.1.2.2. *Parto prematuro (PP).*

A nivel nacional la prevalencia de PP durante los nueve años de estudio fue del 8.0% [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 1]. Esta menor prevalencia con respecto a la prevalencia mundial de 11.1% que se estimó en 2010 (Blencowe et al. 2013), se debe en gran medida a la elevada calidad asistencial que se ofrece España en cuanto a cuidados perinatales y postnatales se refiere (MSSSI 2018). Hecho éste a su vez que no hace que España quede eximida de ser uno de los países de la Unión Europea en los cuales se siguen dando elevadas tasas de prematuridad, oscilando dichas tasas a nivel europeo entre el 6% y el 12% (Euro-Peristat Project 2018)..

Así mismo, en relación al municipio de Madrid, a pesar de que para su análisis a nivel individual se ha utilizado para generar la variable PP diferente fuente de información que la que se ha utilizado para generar la variable PP cuando a dicho municipio se le ha incluido en el estudio a nivel nacional, las prevalencias y los promedios semanales obtenidos para los PP han sido similares [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 1, (Díaz et al. 2016)-Tabla 1 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 1], e idénticos en el caso de los estudios realizados a nivel únicamente del municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 1 y (Díaz et al. 2016)-Tabla 1]. Con un 8.2% de prevalencia y un 7.5 de valor promedio semanal de PP, por ser la misma fuente de información la que se ha utilizado para generar la variable PP en estos dos últimos estudios (Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016; Díaz et al. 2016). Lo cual aporta todo

ello a su vez, al igual que ocurría en el caso del BPN, validez a los datos utilizados en el presente trabajo para la variable PP.

En cuanto a las diferencias observadas en las prevalencias a nivel nacional para las diferentes capitales de provincia estudiadas [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 1], destacan las de S.C.Tenerife con un 9.7% de PP y Murcia con un 9.4%. Provincias ambas en las que además de darse una elevada concentración media a contaminantes atmosféricos –el valor medio de  $PM_{10}$  en S.C.Tenerife es el más elevado del de todas las capitales de provincia [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 2]-, la edad media de la madre es respectivamente en relación a todo el país, la cuarta y la tercera más temprana (MSSSI 2018), tras la de Melilla y Ceuta, capitales de provincia estas dos últimas para las cuales en el presente trabajo no se dispone de datos adecuados.

Finalmente, también se puede apreciar [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 1], al igual que ocurría con el BPN [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 1], una división norte-sur en la variación de los valores medios de PP entre comunidades, siendo esta misma variación la que se establece en cuanto a términos de pobreza, desigualdad socioeconómica (Llano Ortiz 2017) y edad media temprana de maternidad (MSSSI 2018) se refiere. Habiéndose establecido así mismo los valores más elevados de prematuridad en aquellas provincias del sur del país con menor nivel socioeconómico y una menor edad media materna. Hecho este último que también se ha podido ver agravado por las elevadas concentraciones de contaminación química atmosférica a las que se han visto expuestos en dichas regiones [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 2], y por la posible interacción de esta contaminación con el nivel socioeconómico (Chan et al. 2015; Li et al. 2016; Padula et al. 2014).

#### 6.1.2.3. *Mortalidad fetal tardía (MFT).*

La variable MFT tan sólo se ha estudiado para el municipio de Madrid, viéndose un promedio medio semanal de 3.7 nacimientos que nacen muertos o mueren en las primeras 24 horas de vida [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Díaz et al. 2016)-Tabla 1]. Este valor promedio, en relación al valor promedio semanal de nacidos con BPN (que es de 7.0 nacimientos de BPN) y PP (que es de 7.5 nacimientos con PP) [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Díaz et al. 2016)-Tabla 1], es un promedio bajo. Concordando esto con el hecho de que la tasa de mortalidad infantil en España sea de las más bajas de Europa (OECD 2018a) (3.6 fallecimientos por 1000 nacidos vivos de media en la UE-28), y también de las más bajas a nivel internacional en comparación con los datos existentes para países como Corea (8.5 fallecimientos por 1000 nacidos vivos), Japón (7.1 fallecimientos por 1000 nacidos vivos) y EEUU (6.0 fallecimientos por 1000 nacidos vivos) (Song et al. 2017). Siendo a su vez esto indicador de la elevada calidad asistencial de los servicios neonatales que se prestan en España.

## 6.2. Impacto de los contaminantes químicos, la contaminación acústica y la temperatura en el bajo peso al nacer (BPN).

### 6.2.1. $PM_{10}$ y $PM_{2.5}$ .

#### 6.2.1.1. Efectos encontrados para el BPN.

La asociación entre las  $PM_{2.5}$  y el BPN para el municipio de Madrid se ha establecido cuando a la variable BPN le fueron eliminados aquellos nacimientos que además de tener BPN habían tenido carácter de prematuridad [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3]. Siendo esta relación entre las  $PM_{2.5}$  y el BPN a lo largo del embarazo concordante con lo visto en los estudios de series temporales realizados hasta la fecha (Díaz and Linares 2016) y con lo realizado a nivel internacional (Stieb et al. 2012; Zhu et al. 2015). En alguno de los cuales se estableció relación para niveles de contaminación incluso menores a los límites legislados (Pedersen et al. 2013) y en otros en cambio se estableció una relación más en concreto con trazas de potasio y titanio que pueden ser transportadas por este tipo de partículas (Bell et al. 2012). Así mismo, metaanálisis como el de Bonzini en 2010 (Bonzini et al. 2010) han demostrado también una mayor relación de las  $PM_{2.5}$  con el BPN que con los PP. De hecho, para la ciudad de Madrid ya se había visto con anterioridad el importante impacto en salud que las concentraciones de  $PM_{2.5}$  tienen en otros grupos de población vulnerables como lo son los niños y las personas mayores de 75 años (Jiménez et al. 2009; Linares and Díaz 2009, 2010) tanto en mortalidad como en morbilidad.

Así mismo, teniendo en cuenta que el  $PM \leq 10$  micras contiene al  $PM \leq 2.5$  micras, los resultados del estudio a nivel nacional para el conjunto de capitales de provincia en relación al BPN [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], están en sintonía con lo visto a nivel del municipio de Madrid en el BPN en no-prematuros [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3]. Estableciéndose relación del PM a lo largo de todo el embarazo, hecho que ya se había visto en estudios anteriores llevados a cabo para las  $PM_{10}$  (Dibben and Clemens 2015; Pedersen et al. 2013; Stieb et al. 2012), en algunos de los cuales, incluso tras ajustar por condición socioeconómica, se llegó a alcanzar una disminución del peso al nacer de hasta -8.9 gramos (IC95%: -13.2 , -4.6) (Dadvand et al. 2013), y una mayor disminución, de -10.3 gramos (IC95%: -13.6, -3.1), en otros en los cuales se ajustó por hábito tabáquico (Lamichhane et al. 2015). Observándose así mismo esta relación de manera más marcada en el primer y en el tercer trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4]. De hecho, para este primer trimestre la asociación entre las  $PM_{10}$  y el BPN se llegó a dar hasta en 7 de las 12 capitales de provincia para las cuales se había establecido asociación [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], y de una manera más importante en el primer y tercer mes de embarazo [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4]. Viéndose además este mismo efecto en el estudio del BPN en no-prematuros para el municipio de Madrid [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3], en el tercer mes de embarazo para la variable MBPN en no-prematuros, y en torno a dicho mes, por darse en la semana 14 de gestación que es coincidente con el cuarto mes de embarazo, para la variable BPN en no-prematuros [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3]. Añadir además, que este resultado que marca la importancia del impacto del PM en el primer trimestre de gestación se vio en estudios llevados a cabo con datos combinados de diferentes ciudades de los EEUU (Harris et al. 2014) y en estudios en los que únicamente se incluyó a la ciudad de Nueva York (Savitz et al. 2014). Ciudad esta última para la cual no sólo se vio la asociación con el primer trimestre, documentándose disminuciones de 18.4 gramos del peso al nacer, sino que

también se vio el efecto de las PM en el tercer trimestre de gestación, llegando a provocar disminuciones del peso al nacer aún mayores, de 29.7 gramos. Impacto éste para el tercer trimestre que también se ha visto en el presente trabajo [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], hasta en 6 de las 12 capitales de provincia en las cuales las PM<sub>10</sub> fueron significativas para el BPN. Siendo el octavo y noveno mes de embarazo claves en el estudio a nivel nacional [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], y el noveno mes de embarazo a nivel del municipio de Madrid para las PM<sub>2.5</sub> en relación a los nacimientos EBPN en no-prematuros [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3]. Estos resultados a su vez son concordantes con los resultados vistos en estudios realizados a nivel individual en los EEUU en los que se pretendía ver la influencia de los contaminantes por trimestre (Savitz et al. 2014) y con otros realizados en China en la ciudad de Beijing (Rich et al. 2015). Ciudad esta última para la cual se llegó a establecer que en el octavo mes de gestación un ascenso de 19.8 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de PM<sub>2.5</sub> implicaba una disminución del peso al nacer de hasta 18.0 gramos (IC del 95%: -32.0, -3.0).

#### 6.2.1.2. Posibles mecanismos biológicos para el BPN.

De este modo, en relación a los principales trimestres de impacto de las PM en el BPN [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], se puede afirmar que en el primer trimestre de gestación es muy probable que el estrés oxidativo desencadenado por las PM (Burton and Jauniaux 2011; Jauniaux and Burton 2016), tras ser inhaladas (Kelly and Fussell 2011; Morakinyo et al. 2016) e incorporadas en el torrente sanguíneo, sea el que más afecte al BPN. Ya que se sabe que el estrés oxidativo puede llegar a dañar el DNA placentario, estando en relación una disminución de la metilación del mismo con aumentos de exposición a las PM (Janssen et al. 2013). Y siendo dicha disminución de la metilación más marcada en el periodo que se conoce como “rango de implantación”, que es el que abarca aproximadamente del sexto al veintiún día de gestación, estando esto en línea con los resultados obtenidos para el presente trabajo [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4].

Por otro lado, también hace que tenga efecto en el BPN, el hecho de que sea coincidente este primer trimestre con el periodo de desarrollo de la placenta (Moore 2013), y más aún si se tiene en cuenta que el impacto de dicho contaminante en el BPN se puede amplificar por haberse visto también que las PM están asociadas con estados antiangiogénicos (van den Hooven, Frank H Pierik, et al. 2012), pro-trombótico (Martinelli et al. 2012, 2013) y con alteraciones en la morfología vascular placentaria (Veras et al. 2008), hechos que dificultan igualmente el crecimiento fetal y favorecen el BPN. Ya que pueden provocar hipertensión materna (Pedersen et al. 2014) e hipoperfusión placentaria, alterando las funciones principales de la misma como lo son la de intercambio y la endocrina, con la consecuencia final, en el caso de que la hipoperfusión placentaria sea leve, de resultado adverso al nacimiento (Erickson and Arbour 2014). Añadiéndosele además el hecho del efecto de las PM como agentes pro-inflamatorios (Hertel et al. 2010; Møller et al. 2014), habiéndose visto a nivel de útero su relación con la inflamación uterina (Nachman et al. 2016).

Así mismo, que el impacto de las PM se dé en el primer trimestre de gestación [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], que es el de mayor susceptibilidad congénita (Moore 2013), hace que las alteraciones congénitas cardíacas que se han visto en

relación con el PM (Jacobs et al. 2017; Vrijheid et al. 2011) se consideren también un posible mecanismo facilitador para el BPN.

Por otro lado, entre el estrés oxidativo que producen las PM y el BPN, se ha establecido igualmente como posible resultado intermedio biológicamente relevante, la disminución de la proporción del DNA mitocondrial placentario (Gemma et al. 2006; Janssen et al. 2015). Esta disminución en el tercer trimestre (Janssen et al. 2015), que es coincidente con la ventana de impacto vista en el presente trabajo [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], y su aumento cuanto mayor es la distancia residencial a las carreteras principales (Janssen et al. 2012) -a sabiendas de que intensidad (Pedersen et al. 2013) y la proximidad al tráfico rodado (Dadvand et al. 2014) son dos grandes predictores de presencia de PM-, hacen plantearse este marcador como un mecanismo importante de actuación. Más aún cuando se ha visto además que existe una posible relación entre la alteración de su genoma mitocondrial placentario y las hormonas tiroideas que regulan el crecimiento fetal (Janssen, Byun, et al. 2017). Y habiéndose establecido también asociación entre el BPN y la disminución de los niveles de hormonas tiroideas fetales en este tercer trimestre de gestación por aumento de las PM (Janssen, Saenen, et al. 2017).

Finalmente, haciendo hincapié en el estado inflamatorio que el PM favorece, y siendo la proteína C reactiva (Lee et al. 2011) uno de sus principales indicadores, se han establecido niveles elevados de esta última en relación al bajo peso estimado al nacimiento en el tercer trimestre gestación (Ernst et al. 2011), ventana de susceptibilidad coincidente con los resultados del presente trabajo [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4].

## 6.2.2. $NO_2$ .

### 6.2.2.1. *Efectos encontrados para el BPN.*

En el estudio llevado a cabo únicamente en el municipio de Madrid para la variable BPN, sí que se ha establecido asociación del  $NO_2$  para dicha variable adversa al nacimiento [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], concentrándose el impacto en el segundo trimestre de gestación, semanas 17 y 23. No habiéndose visto dicha asociación cuando a la variable BPN se la trata como BPN en no-prematuros [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3] y sí cuando se tiene en cuenta una visión general del impacto del  $NO_2$  en el BPN para el total de capitales de provincia analizadas [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4]. De hecho, en este último estudio [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], además de verse este efecto en el segundo trimestre de gestación que ejerce el  $NO_2$  en 7 de las 13 capitales para las cuales se ha establecido asociación estadísticamente significativa, también se ha visto el impacto que el  $NO_2$  tiene en el tercer trimestre de gestación, presentando asociación hasta en 5 capitales de provincia.

Así mismo señalar, que a nivel internacional también se ha documentado este impacto del  $NO_2$  en el BPN en diferentes tipos de estudios llevados a cabo hasta la fecha (Dibben and Clemens 2015; van den Hooven, Frank H Pierik, et al. 2012; Savitz et al. 2014), en alguno de los cuales por aumentos de 20 ppb en la concentración de  $NO_2$  se llegó a ver disminuido el peso al nacer en hasta 28.1 gramos (IC95%: 11.5, 44.8) (Stieb et al. 2012), y siendo menor esta reducción del peso, de 16.2 gramos (IC95%: 13.6, 18.8), si el parto había sido a término (Stieb, Chen, Hystad, et al. 2016). Así mismo, también se ha visto este impacto en revisiones

sistemáticas y metaanálisis ajustados por estatus socioeconómico en los que se incluyeron 62 estudios (Stieb et al. 2012), en estudios multicéntricos de índole europeo como el estudio ESCAPE en el cual se dispuso de datos de hasta de 12 países diferentes entre los años 1994-2011 (Pedersen et al. 2013), así como en estudios llevados a cabo en el ámbito nacional (Iñiguez et al. 2016). Siento el estudio INMA el más representativo de todos ellos, por llegar a determinar incluso la semana de gestación con respecto a la vulnerabilidad en el peso fetal (Iñiguez et al. 2016), y habiendo sido los porcentajes de reducción del peso al nacer según cuando tuviese lugar el impacto del -1.6% (IC95%: -3.0, -0.3), si el impacto se dio entre la semana 0 y 12 (primer trimestre), y del -2.1% (IC95%: -3.7, 0.2), si se dio entre la semana 20 y 34 (segundo y tercer trimestre). Periodos temporales estos que son igualmente coincidentes con los resultados aquí presentados [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], en los que se establece una mayor relación en el segundo trimestre -sexto mes (21-24 semana)- y en el tercer trimestre de gestación -octavo (29-32 semana) y noveno mes (33 semana-parto)-. Así pues, es por todo ello que se puede afirmar, a pesar de que se sigan dando estudios en los que parezca no existir dicha asociación (Hjortebjerg et al. 2016) [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3], que el NO<sub>2</sub> tiene un efecto en el BPN, y que dicho impacto parece ser a su vez de tipo acumulativo (Estarlich et al. 2011) y a más corto plazo que lo visto para la relación del PM con el BPN [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4]. De hecho, en estudios previos se ha visto que la exposición materna al NO<sub>2</sub> se asocia con un deterioro en el crecimiento fetal desde la mitad de la gestación en adelante (Iñiguez et al. 2012), que es coincidente como ya se ha comentado anteriormente con lo visto en el presente trabajo [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4].

Finalmente añadir, que aunque el impacto en el tercer trimestre se haya presentado en un menor número de capitales de provincia [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], dicho impacto sí que se ha visto igualmente en estudios previos. Habiéndose documentado disminuciones del peso al nacer en el octavo mes de embarazo de hasta 34.0 gramos (IC95%: -70.0 , 3.0), para aumentos de 13.6 ppb en la concentración de NO<sub>2</sub> (Rich et al. 2015).

#### 6.2.2.2. Posibles mecanismos biológicos para el BPN.

Aunque de su mecanismo de acción se sabe mucho menos que el de las PM, sí que se ha visto también su posible asociación con el BPN (Clemente et al. 2016), teniendo como resultado biológicamente relevante la disminución de la proporción de DNA mitocondrial placentario en el segundo y tercer trimestre de gestación, trimestres ambos para los cuales se vio asociación en el presente trabajo [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4]. Esto hace además que sea posible el poder plantearse como mecanismo biológico un mecanismo similar al llevado a cabo por las PM que tenga igualmente al estrés oxidativo como principal protagonista en la consecución de dicho BPN en el recién nacido.

Así mismo, al igual que ocurría con las PM, en el caso del NO<sub>2</sub> también se ha establecido relación de este contaminante con anomalías vasculares (van den Hooven, Frank H Pierik, et al. 2012; Veras et al. 2008) y alteraciones congénitas (Chen et al. 2014; Vrijheid et al. 2011), que pueden tener también como resultado final este BPN.

Finalmente señalar que la pérdida del efecto del NO<sub>2</sub> en el BPN cuando a la variable BPN se la trata como una variable BPN a término [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3], hace pensar en que el



NO<sub>2</sub> –a pesar de estar asociado con el BPN [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4]-, pueda ser un contaminante irritante que haga que incluso su comportamiento para el BPN parezca estar más bien ligado al comportamiento que da como resultado PP. De hecho, en estudios previos (van den Hooven, de Kluizenaar, et al. 2012) se ha demostrado que para concentraciones elevadas tanto de NO<sub>2</sub> como de PM, el NO<sub>2</sub> ejerce un mayor efecto en marcadores de inflamación que son propios del PP (Lucaroni et al. 2018), pero que a su vez también se han visto implicados en la consecución de este parto de BPN (Ernst et al. 2011). Así mismo, en esta misma línea, de ser un contaminante con un comportamiento propicio para PP que también pudiese desencadenar con ese mismo mecanismo el parto de BPN, y teniendo además en cuenta el elevado porcentaje de PP que se ha dado en el BPN [(Díaz et al. 2016)-Tabla 2], el hecho de que el impacto del NO<sub>2</sub> para el BPN se haya establecido en torno a la semana 20 de gestación tanto para el municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4] así como en casi la totalidad de capitales de provincia para las cuales se ha establecido asociación a nivel nacional en el segundo trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], nos lleva a considerar también como posibles mecanismos válidos para la consecución del BPN por el impacto del NO<sub>2</sub>, a la pre-eclampsia y a los trastornos hipertensivos que son propios del PP (Goldenberg et al. 2008). De hecho, estos trastornos se han visto a su vez alterados por concentraciones elevadas de NO<sub>2</sub> y PM<sub>10</sub> en el segundo trimestre de gestación (van den Hooven et al. 2011). Viéndose alterados los niveles de dos de sus marcadores angiogénicos principales por concentraciones elevadas de NO<sub>2</sub> y PM<sub>10</sub> (Zhu et al. 2016) en este segundo trimestre. Siendo coincidente todo ello a su vez con el hecho de que en estudios previos se ha determinado que el deterioro del crecimiento fetal por exposición materna al NO<sub>2</sub> se asocia desde la mitad de la gestación en adelante (Iñiguez et al. 2012).

### 6.2.3. O<sub>3</sub>.

#### 6.2.3.1. Efectos encontrados para el BPN.

A nivel del municipio de Madrid sí que se vio para este contaminante y el BPN una relación que se estableció en el primer trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], perdiéndose dicha relación cuando a la variable BPN se le eliminan los PP [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3], y ocurriendo esto mismo cuando a dicho municipio se le incluye en el estudio a nivel nacional [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4]. Esto puede tener su explicación en el hecho de que para el municipio de Madrid en los primeros análisis [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Díaz et al. 2016)-Tabla 3] no se trató a la variable O<sub>3</sub> teniendo en cuenta su efecto cuadrático (Díaz, Ortiz, et al. 2018), a diferencia de cuando se realizó el estudio a nivel nacional [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4]. Disminuyéndose con dicha parametrización el número de casos y con ello la posibilidad de que se dé asociación entre el contaminante y el efecto adverso al nacimiento. Así mismo, esta asociación cuadrática (Díaz, Ortiz, et al. 2018) se ha visto en estudios previos en relación a la mortalidad adulta (Díaz, Ortiz, et al. 2018), por lo que es posible que la relación funcional subyacente que se establezca entre el O<sub>3</sub> y el BPN sea diferente.

Por otro lado, señalar también que a nivel nacional sí que se estableció asociación en dos capitales de provincia (León y Pamplona), pero en vez de darse en el primer trimestre como lo visto en el estudio del municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], se

estableció en el tercer trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4]. Estando este último resultado en colación con lo visto en otros estudios de ámbito internacional (Chen et al. 2018; Vinikoor-Imler et al. 2014), y salvaguardando las diferencias metodológicas, con lo visto en estudios en los que se estableció mayor relación del  $O_3$  y del BPN en poblaciones de carácter menos urbano (Tu et al. 2016), como lo son las provincias anteriormente mencionadas de León y Pamplona. Esto a su vez concuerda con el hecho de que se hayan encontrado pocas asociaciones [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], ya que la mayoría de las estaciones de medida utilizadas en el presente estudio han sido de carácter urbano.

#### 6.2.3.2. Posibles mecanismos biológicos para el BPN.

Así pues, toda esta variabilidad en su comportamiento dificulta el poder conocer el mecanismo de acción del  $O_3$ . Presentándose como posibles desencadenantes del BPN, su posible efecto en el calibre arterial, con la disminución del mismo (Park et al. 2005), y el aumento de la resistencia a nivel de los vasos umbilicales (Carvalho et al. 2016). Pudiendo alterar ambos mecanismos las funciones principales que se llevan a cabo a nivel placentario, como son la de intercambio de nutrientes y de oxígeno, y con ello tener también como consecuencia final el desencadenar, tanto si se da en el primer como si se da en el tercer trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4], el efecto adverso al nacimiento aquí estudiado. Además, si a este comportamiento biológico se le añade el hecho de que el primer trimestre de gestación es el de mayor vulnerabilidad para daño congénito y en el que tiene lugar a su vez el desarrollo de la placenta (Moore 2013), el hecho de que el impacto se dé en dicho trimestre [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] también puede hacer que se vea comprometido el peso del recién nacido.

Señalar también, que el hecho de que se haya visto una pérdida de significación cuando a la variable BPN se la eliminan los PP [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3], puede estar orientando, al igual que ocurría con la variable  $NO_2$ , a que los mecanismos de acción de dicho contaminante para el BPN sean similares a los que desencadenan el PP. Y más si se tiene en cuenta que el  $O_3$  se ha visto que está detrás y puede desencadenar trastornos hipertensivos (Hu et al. 2017).

#### 6.2.4. Ruido.

##### 6.2.4.1. Efectos encontrados para el BPN.

Como ya se comentó en el apartado de Material y métodos, en el caso de España únicamente es para el municipio de Madrid donde existe una red de medida de ruido a tiempo real similar a la que existe para la contaminación atmosférica (Directiva 2002/49/CE). Siendo por ello que en el caso del ruido las conclusiones aquí presentadas hacen colación al efecto que se vio únicamente a nivel de dicho municipio [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Díaz et al. 2016)-Tabla 3]. Municipio éste para el cual la variable  $Leq$  día tuvo un gran impacto [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Díaz et al. 2016)-Tabla 3], siendo además de hecho el contaminante para el cual se estableció una mayor relación con la variable aquí estudiada de BPN. Así pues, en el estudio de Madrid en el que a la variable BPN no se la eliminan los PP, se establece efecto en la tercera semana de gestación (primer trimestre), en la

semana 21 (segundo trimestre) y en la semana 37 (tercer trimestre). Estando en línea esto a su vez con estudios anteriores (Díaz and Linares 2016; Gehring et al. 2014), en los que se realizó el estudio de manera similar al aquí presentado y para los cuales se tuvo también en consideración el efecto de la contaminación química, de la contaminación acústica y de la temperatura. Habiéndose visto así mismo también, a nivel internacional, esta evidencia del impacto del ruido en la disminución del peso al nacer (Dzhambov and Lercher 2019; Gehring et al. 2014; Ristovska et al. 2014), con disminuciones de -8.3 gramos (IC95%: -20.6 , 4.1) por aumentos de 10 dB(A) en el nivel de ruido del día-tarde-noche (Dzhambov and Lercher 2019), y de -19.0 gramos (IC95%: -23.0, -15.0) del peso a término por aumentos de 6 dB(A) en el nivel de ruido (Gehring et al. 2014).

Así mismo, cuando a la variable BPN se la eliminan aquellos partos que han sido PP [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3], se sigue manteniendo la significación del ruido, pero en esta ocasión sólo en el tercer trimestre de gestación y más concretamente en la semana del parto, siendo coincidente esto de nuevo a su vez con los trabajos previos realizados para la ciudad de Madrid (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Díaz and Linares 2016), en los cuales se muestra como el ruido está relacionado con el BPN y con el número de PP en el mismo día del parto.

#### 6.2.4.2. Posibles mecanismos biológicos para el BPN.

Es importante el hecho de que se haya establecido asociación con esta variable de forma continua a lo largo de todo el embarazo [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], pues ello apunta a que el ruido para la mujer embarazada es efectivamente un factor estresante (Nieuwenhuijsen et al. 2017). Habiendo sido éste a su vez el principal mecanismo de acción que para el ruido se ha determinado en la actualidad (Díaz and Linares 2016). El cual puede llegar a provocar aumentos de la presión arterial de la mujer embarazada (Babisch and Kamp 2009; Okun et al. 2009) y por tanto también aumento en el riesgo de resultado adverso al nacimiento (Díaz and Linares 2016; Dzhambov and Lercher 2019; Okun et al. 2009; Ristovska et al. 2014). Señalar también que este mecanismo de acción como factor estresante, puede desencadenar en la propia madre *a posteriori* un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular (Charlton et al. 2014).

Por otro lado, el hecho de que la asociación entre el ruido y el BPN se mantenga en la semana del parto, tanto en aquellos estudios en los que se estudia la variable BPN [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] como en aquellos en los que se trabaja con la variable BPN en no-prematuros [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3], corrobora igualmente que el mecanismo de acción del ruido para el BPN es el de ser un factor estresante (Babisch and Kamp 2009; Okun et al. 2009; Recio et al. 2016), pero en esta ocasión con un carácter más agudo.

Así mismo, cabe destacar que el que se haya perdido parte del efecto cuando a la variable BPN se la trata como BPN a término, hace pensar también, al igual que ocurría en el caso del BPN asociado al NO<sub>2</sub> y el asociado al O<sub>3</sub>, que existan mecanismos de acción del ruido en la consecución del BPN que puedan ser similares a los mecanismos de acción que están detrás de la relación del ruido con el PP. Siendo la pre-eclampsia uno de los posibles (Okun et al. 2009) y más habiéndose mantenido en la variable BPN en la que se han conservado los PP [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], la asociación tanto en el segundo como en el tercer trimestre de gestación.

### 6.2.5. *Temperatura*

#### 6.2.5.1. *Efectos encontrados para el BPN*

Con la variable temperatura se ha trabajado como variable independiente únicamente en los estudios llevados a cabo en el municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Díaz et al. 2016)-Tabla 3], por lo que no es posible, por haberse introducido como variable control, el conocer el impacto a nivel nacional de dicha temperatura. Así pues, de los estudios llevados a cabo a nivel del municipio de Madrid se extrae la conclusión de que el efecto encontrado para dicho municipio se establece en el segundo trimestre de gestación cuando en la variable BPN están incluidos tanto los PP como los partos no-prematuros [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. Este hecho ya se había documentado con anterioridad en estudios previos, pero desplazado al tercer trimestre de gestación (Kloog et al. 2015; Pereira et al. 2012) o se había visto establecido a lo largo de todo el embarazo (Strand, Barnett, and Tong 2011; Zhang et al. 2017), llegándose a documentar incluso disminuciones de 1.7 gramos del peso al nacer para aumentos de temperatura por encima de 29.4°C (Ngo and Horton 2016).

En cambio, cuando a la variable BPN se la eliminan los PP [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3], el efecto de la variable temperatura se pierde, a pesar de haberse visto con anterioridad en otros estudios que el aumento de la temperatura también afecta a los partos de BPN a término (Sun et al. 2019). Esta pérdida de significación en el análisis realizado con la variable BPN en no-prematuros [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3] puede ser debido a que a la variable temperatura en este estudio no se la ha tratado como temperatura media, sino que se la ha tratado teniendo en cuenta el efecto cuadrático que tiene para la salud como olas de frío y olas de calor (Carmona, Díaz, Mirón, Ortiz, et al. 2016; Díaz et al. 2015). Pudiendo haber provocado esto, al igual que ha podido ocurrir en el caso de la variable O<sub>3</sub> cuando se la ha tratado cuadráticamente, el que se haya disminuido el número de casos y con ello las posibilidades de poderse establecer dicha asociación. Así mismo, también nos lleva a pensar, al igual que en el caso del O<sub>3</sub>, en que el impacto subyacente entre la temperatura y el BPN se pueda estar estableciendo mediante una relación funcional que está todavía pendiente de ser descubierta y que no parece ser la cuadrática.

#### 6.2.5.2. *Posibles mecanismos biológicos para el BPN.*

En relación a los posibles mecanismos biológicos, se sabe que la temperatura es un factor estresante (Dreiling et al. 2010; Wells and Cole 2002), por lo tanto cuadra con el hecho de que se haya visto efecto de la temperatura en el BPN a mitad del embarazo [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] y con el hecho también de que por cambios hormonales se pueda producir la disminución del flujo sanguíneo uterino y provocar cambios en el metabolismo fetal de vías anabólicas y catabólicas (Dreiling et al. 2010) que puedan ser causa a su vez de dicho BPN.

Así mismo, el hecho de que se haya perdido la asociación de la temperatura con el BPN cuando a dicha variable se la eliminan los PP [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3], al igual que ocurría en el caso de las variables NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> y ruido en relación al BPN [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3], nos lleva a pensar igualmente en que como posibles mecanismos de acción subyacentes en la

consecución del BPN pudiesen estar involucrados mecanismos similares a los que se dan en la consecución del PP por acción de la temperatura. Así pues, el hecho de que se haya visto el impacto de la temperatura en el BPN en torno a la semana 20 de gestación [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], que es la semana a partir de la cual se empieza a desarrollar por definición la pre-eclampsia (Mol et al. 2016), hace pensar en la pre-eclampsia -que además es uno de los mayores predictores de PP (Goldenberg et al. 2008; Redman et al. 1999)-, también como un posible mecanismo subyacente en la consecución de ese parto con BPN. Y más aún a sabiendas de la pérdida del efecto que se ha visto en la variable BPN cuando se la trata como variable BPN a término [(Díaz et al. 2016)-Tabla 3]. Señalar además, en cuanto a la pre-eclampsia y el BPN, que en estudios previos para ambas variables está también documentado el efecto de la temperatura, pero de la temperatura de meses y estaciones frías (Poursafa, Keikha, and Kelishadi 2015), no habiéndose visto en el presente estudio para el BPN dicho impacto [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2].

Finalmente añadir, que el hecho de que en estudios previos el impacto de la temperatura para el BPN se haya visto desplazado al tercer trimestre de gestación (Kloog et al. 2015; Pereira et al. 2012), lleva a pensar también en la temperatura como un factor estresante, pero en este caso como un factor estresante a más corto plazo.

#### 6.2.6. *Riesgos relativos, riesgos atribuibles poblacionales y metaanálisis para el BPN*

En los análisis realizados que tienen al municipio de Madrid como único objetivo de estudio, sí que se ha visto significación para el Leq día en el análisis del municipio de Madrid en el cual no se eliminan los PP de la variable BPN [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. De hecho, dicha significación se ha establecido con un elevado RAP acumulado de 8.8% [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], y también con un valor similar, 8.3% [(Díaz et al. 2016)-Tabla 4)], cuando en dicha variable BPN se eliminan aquellos partos que han sido PP. Así mismo, en este último análisis [(Díaz et al. 2016)-Tabla 4)], sí que se ha visto el impacto de las PM<sub>2.5</sub> en el BPN -a diferencia de lo visto en el primer análisis cuando al BPN no se le eliminan aquellos nacimientos que han sido PP [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]-, rondando en los diferentes indicadores de BPN en no-prematuros analizados riesgos del 2.0% [(Díaz et al. 2016)-Tabla 4]. Y siendo estos incrementos de riesgo para el BPN del 2.0% por aumentos de 10 µg/m<sup>3</sup> [(Díaz et al. 2016)-Tabla 4] en la concentración de las PM<sub>2.5</sub>, del mismo orden que los encontrados en estudios similares (Hao et al. 2016), pero en este último caso para aumentos de concentración incluso menores que los 10 µg/m<sup>3</sup>. Por otro lado, a pesar de que por la naturaleza del estudio, por ser de tipo longitudinal, no ha permitido el cuantificar el grado de bajo peso que lleva asociado un incremento en la concentración de PM<sub>2.5</sub> o del nivel de dB(A) -hecho que sí que se ha podido determinar en otro tipo de estudios (Lakshmanan et al. 2015; Rich et al. 2015; Stieb, Chen, Beckerman, et al. 2016)-, en el presente trabajo lo que sí que se ha podido determinar gracias a los valores de incremento, es que el ruido una vez más, medido por el indicador Leq día, tiene un impacto sobre el BPN superior al de las PM<sub>2.5</sub>, que es lo mismo que ocurre para Madrid en los PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016) y en la MFT (Díaz and Linares 2016) [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. Además, en el caso del ruido para la ciudad de Madrid se sabe que el 80.0% del mismo se debe al tráfico rodado (Tobías, Recio, et al. 2015), por lo que tiene sentido también con el hecho de que el ruido sea, junto con las PM<sub>2.5</sub> el contaminante que mayor efecto en salud produzca.

Así mismo para el NO<sub>2</sub>, en otros estudios previos se han determinado igualmente riesgos similares a los aquí presentados para el municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. Tanto en estudios en los que se estudió el impacto para aumentos de 10 µg/m<sup>3</sup> (Pedersen et al. 2013) en la concentración de NO<sub>2</sub>, como en otros en los que se estudió el impacto para aumentos incluso menores a esos 10 µg/m<sup>3</sup> (Dibben and Clemens 2015).

En lo que respecta a los riesgos obtenidos para el O<sub>3</sub> [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 5], señalar que han tenido valores muy dispares los unos con los otros, presentándose el menor riesgo en el caso del municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. Así mismo, internacionalmente se han dado tasas de riesgo mayores para el BPN a término durante todo el embarazo (Vinikoor-Imler et al. 2014) y similares a las aquí presentadas para Madrid en el caso del tercer trimestre de gestación (Chen et al. 2018).

Y en lo que respecta a los riesgos obtenidos para la temperatura [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], señalar que riesgos un poco más elevados se han dado en estudios llevados a cabo en EEUU, pero para aumentos del rango intercuartil de 8.4°C (Kloog et al. 2015).

Por otro lado, teniendo en cuenta una visión macro del impacto, en los metaanálisis realizados a nivel nacional [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 2 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 3] se puede ver como el riesgo global de parto con BPN, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas, es mayor para las PM<sub>10</sub> que para el NO<sub>2</sub>, a pesar de que para este último contaminante hubo una capital de provincia más en la cual se estableció asociación estadísticamente significativa. Muy probablemente este mayor efecto del PM, visto también en estudios multicéntricos (Pedersen et al. 2013) y de carácter local (Dibben and Clemens 2015), se deba al gran efecto que ha tenido lugar sobre todo en el primer trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4]. Trimestre éste en el que se dan procesos que son de vital importancia tanto para el correcto desarrollo fetal (Moore 2013) como para la ganancia de peso. Así mismo, también ha sido un factor predisponente para que se diese un mayor impacto de las PM<sub>10</sub> con respecto al impacto visto por el NO<sub>2</sub>, el hecho de que haya habido tres capitales de provincia con elevado riesgo en el caso de las PM<sub>10</sub> [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 2], en comparación con las dos capitales de provincia en las cuales se ha establecido un elevado riesgo para el NO<sub>2</sub> [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 3]. Y viéndose así mismo que la colinealidad entre ambos contaminantes, por tener fuente común de emisión en el tráfico rodado (Querol et al. 2012), ha hecho que si para una de las provincias se establece un elevado riesgo de significación en uno de los contaminantes (por ejemplo para las PM<sub>10</sub>), si dicha asociación se establece también en el otro contaminante (es decir, da significativo también para el NO<sub>2</sub>), el valor del riesgo de esta asociación será igualmente elevado [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 2 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 3]. Véase el caso concreto de Zamora, provincia para la cual se estableció asociación entre el BPN tanto para las PM<sub>10</sub> como para el NO<sub>2</sub> [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 2 y (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 3], y siendo para ambos el valor de riesgo relativo obtenido, un valor de riesgo elevado y de valor similar. Así mismo, en el caso concreto del municipio de Madrid, a pesar de no haberse visto efecto a nivel nacional del BPN con las PM [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 2], sí que se vio la similitud del valor de riesgo entre la asociación que se estableció a nivel del análisis nacional en el municipio de Madrid para el NO<sub>2</sub> y el BPN [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 3], y el valor de riesgo que se obtuvo

cuando se realizó el estudio a nivel del municipio de Madrid para las  $PM_{2.5}$  en la variable BPN no-prematuros [(Díaz et al. 2016)-Tabla 4].

Finalmente, atendiendo a los RR y RAP para el conjunto de España [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 5], se ha visto como el RR y RAP de las  $PM_{10}$  (RR: 1.104 (IC95%: 1.072, 1.138); RAP: 9.42% (IC95%: 6.72%, 19.22%)) ha sido mayor que los que se ha establecido para el  $NO_2$  (RR: 1.091 (IC95%: 1.059, 1.124); RAP: 8.34% (IC95%: 5.57%, 11.03%)), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. Y viéndose por otro lado, que el mayor número de casos de BPN que se han atribuido al  $NO_2$  (9385 (IC95%: 2925, 15583)) con respecto a los atribuidos a las  $PM_{10}$  (6105 (IC95%: 2996, 9054)), pueden tener su justificación en la mayor concentración global promedio que ha presentado el contaminante  $NO_2$  frente a la concentración global promedio de las  $PM_{10}$  [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 2].

### 6.3. Impacto de los contaminantes químicos, la contaminación acústica y la temperatura en el parto prematuro (PP).

#### 6.3.1. $PM_{10}$ y $PM_{2.5}$ .

##### 6.3.1.1. Efectos encontrados para el PP.

El impacto del PM en los PP se ha visto en el segundo trimestre de gestación cuando al municipio de Madrid se le estudia a nivel individual [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], y en el tercer trimestre, cuando a dicho municipio se le incluye en el ámbito nacional [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Así mismo, también se ha visto para dicho municipio asociación en el tercer trimestre de gestación para las  $PM_{2.5}$  en el total de nacimientos ajustados por los PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016). De hecho, con estudios realizados a nivel internacional, además de establecerse asociación para este mismo tercer trimestre (Lavigne et al. 2018; Padula et al. 2014; Sun et al. 2015), se han obtenido resultados incluso concordantes en cuanto a mes y semana de gestación respecta: para los dos últimos meses en el caso de un estudio llevado a cabo en China (Zhao et al. 2015), coincidiendo esto hasta con 8 de las 16 capitales de provincia para las cuales se ha establecido significación en el análisis nacional [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4], y para las dos semanas previas y la semana previa al parto, noveno mes de embarazo, en estudios llevados a cabo en EEUU (Rappazzo et al. 2014), lo cual es coincidente a su vez con lo visto en el presente trabajo [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Señalar también que dicho efecto en el tercer trimestre se vio en la MFT [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], variable en la cual posiblemente exista mucho PP, por ser la prematuridad el principal factor para la MFT (Liu et al. 2015).

Así mismo, también existe una sólida evidencia científica (Padula et al. 2014; Qian et al. 2016; Ye et al. 2018) para el efecto visto en el segundo trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], y para el efecto establecido a lo largo de todo el embarazo [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4], tanto para las  $PM_{2.5}$  (Lamichhane et al. 2015; Shah and Balkhair 2011; Sun et al. 2015) como para las  $PM_{10}$  (Klepac et al. 2018; Lamichhane et al. 2015), siendo incluso diferente el impacto según la fuente de emisión (Laurent et al. 2016).

Finalmente, es igualmente destacable a nivel nacional, el impacto que las PM han ejercido en el primer trimestre de gestación [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4], estableciéndose en 5 de las 16 capitales de provincia para las cuales ha existido significación estadística entre las PM y el PP. Este hecho está en consonancia también con los resultados ajustados por variables socioeconómicas obtenidos en EEUU (Padula et al. 2019), con los resultados vistos en estudios en los que se aumentó en un 5.0-8.0% la probabilidad de hipertensión gestacional en dicho trimestre y por tanto de PP (Lee et al. 2013), y con los resultados obtenidos en estudios en los que se llegó a determinar el impacto incluso a nivel de semana de gestación, concretamente en la 4ª semana de embarazo (Rappazzo et al. 2014), siendo esto coincidente también con lo obtenido en el presente estudio [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4].



### 6.3.1.2. Posibles mecanismos biológicos para el PP.

Como ocurre con el BPN es del PM del contaminante que más constancia se tiene sobre su posible mecanismo de acción biológico en el PP, pero para los PP es más probable que esté en relación con un proceso inflamatorio que pueda desembocar en dicho PP (Ferguson et al. 2014; Grevendonk et al. 2016; Nachman et al. 2016). Y es que el PM cuando accede por vía respiratoria ya deja entrever a este nivel una inflamación de los tejidos debido principalmente al estrés oxidativo que generan los compuestos químicos y metales que dichas partículas transportan (Li et al. 2008). Pudiendo además, al igual que ocurría en el caso del mecanismo de acción para el BPN, atravesar la pared alveolar, llegar al torrente sanguíneo y producir esta misma situación de estrés oxidativo, con la ya citada situación pro-inflamatoria (Møller et al. 2014) y pro-trombótica (Martinelli et al. 2012, 2013).

Además, esta situación de estrés oxidativo puede llevar a daño epigenético en la placenta, por ser éste un órgano que intenta adaptarse a los agentes externos por los que se ve afectado (Sood et al. 2006), con la alteración entre otras de la concentración de DNA mitocondrial placentario y su posible efecto adverso al nacimiento (Janssen et al. 2015). Otros productos oxidantes a nivel mitocondrial también se han visto aumentados por el impacto de las PM<sub>10</sub> a lo largo de todo el embarazo (Grevendonk et al. 2016), impacto prolongado que se ha visto también para las PM<sub>10</sub> en el presente estudio [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Viéndose así mismo por acción de las PM<sub>2.5</sub>, aumentos de compuestos potencialmente oxidativos en el mismo día del parto (Lavigne et al. 2018), tercer trimestre, al igual que el impacto visto también en el presente trabajo [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4].

Atendiendo al estado pro-inflamatorio, existen varios biomarcadores que están asociados al PP espontáneo (Lucaroni et al. 2018), siendo de todos ellos la proteína C reactiva uno de los más conocidos. Aumentos para este factor de inflamación se han visto tanto por acción de las PM (van den Hooven, de Kluizenaar, et al. 2012; Lee et al. 2011) como en trastornos hipertensivos que son propios de la mujer embarazada, como lo es la ya mencionada pre-eclampsia (Parchim et al. 2015), que es a su vez una de las principales patologías predictoras de PP (Goldenberg et al. 2008). Es por ello que el hecho de que la pre-eclampsia se presente por definición más allá de la semana 20 de gestación (Mol et al. 2016) -semana en torno a la cual se ha visto impacto en el presente trabajo [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4] en las cuatro capitales de provincia para las cuales se ha establecido relación en el segundo trimestre de gestación entre las PM<sub>10</sub> y los PP-, y habiéndose visto igualmente aumento de la proteína C reactiva en las semanas anteriores (Lee et al. 2011), hace que el impacto visto en el análisis realizado [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4] esté en relación así mismo con el PP. A su vez, las variaciones principalmente por aumentos, de los niveles plasmáticos de otras citoquinas, son igualmente marcadores biológicos intermedios relevantes del efecto inflamatorio desencadenado por la PM y de su relación con el PP (Ferguson et al. 2014; Lucaroni et al. 2018). Desempeñando éstas a su vez, por su condición de polipéptidos, un papel central en la señalización celular y remodelación tisular (Nathan and Sporn 1991). Esto hace que niveles adecuados de algunas de ellas durante todo el embarazo sean necesarias para aceptar al aloinjerto fetal mediante la supresión, por ejemplo, de la inmunidad activa de la mujer (Thaxton and Sharma 2010). Viéndose así mismo alteraciones de sus niveles plasmáticos por aumento del promedio de PM<sub>10</sub> en el tercer trimestre de gestación (Latzin et al. 2011), impacto que concuerda tanto con el estudio realizado a nivel nacional [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4] como con el realizado a nivel del municipio de Madrid

en el que se ajustó por prematuridad (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016). Señalar también que dicho efecto en el tercer trimestre se vio en la MFT [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], variable en la cual posiblemente exista mucho PP, por ser la prematuridad el principal factor para MFT (Liu et al. 2015).

Finalmente decir, en cuanto al efecto inflamatorio se refiere, que las PM se han visto implicadas a lo largo de todo el embarazo en procesos de inflamación uterina (Nachman et al. 2016), lo cual puede llegar a provocar también el resultado adverso al nacimiento de PP (Goldenberg et al. 2008). De hecho, si este proceso inflamatorio se da desde el inicio del embarazo, es decir, desde el primer trimestre de gestación, para el cual también se ha visto impacto en el presente trabajo [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4], que es a su vez el de mayor susceptibilidad para daño congénito (Moore 2013), hecho que también se ha visto asociado a las PM (Vrijheid et al. 2011), puede desembocar así mismo en el susodicho PP.

Por otro lado, la situación pro-trombótica puede dar lugar a lo ya mencionado en el BPN: a una disminución del flujo placentario y a una hipertensión materna (Pedersen et al. 2014), siendo los trastornos hipertensivos factores de riesgo conocidos para PP (Goldenberg et al. 2008). Hecho que concuerda con el estudio de EEUU en el cual se produjo un aumento del 5.0-8.0% en la probabilidad de hipertensión gestacional y por tanto de PP (Lee et al. 2013), y relacionándose así mismo con otros estudios en los que el impacto se dio en la 4ª semana de gestación (Rappazzo et al. 2014), es decir, primer trimestre de gestación al igual que lo visto en el presente trabajo [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Así mismo, como esta 4ª semana está próxima al momento de implantación y formación placentaria (Moore 2013), y ambos son procesos que se pueden ver alterados por los trastornos hipertensivos, esto también puede dar como consecuencia final el PP. En este último estudio también se ha visto impacto en las dos semanas previas y en la semana previa al parto (Rappazzo et al. 2014), hecho que concuerda con los resultados aquí presentados para el tercer trimestre de gestación [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Además en este primer trimestre se ha visto que las PM están asociadas a estados antiangiogénicos (van den Hooven, de Kluizenaar, et al. 2012) y con alteraciones en la morfología vascular placentaria (Veras et al. 2008), que pueden dificultar así mismo el desarrollo placentario y favorecer el PP.

### 6.3.2. $\text{NO}_2$ .

#### 6.3.2.1. *Efectos encontrados para el PP.*

A nivel nacional el impacto del  $\text{NO}_2$  se ha dado a lo largo de todo el embarazo [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4], hecho que ya se había documentado con anterioridad internacionalmente en estudios llevados a cabo en Canadá con aumentos del riesgo para PP del 8.4% (IC95%: 5.5 , 10.3) (Lavigne et al. 2016), en China (Qian et al. 2016) y en EEUU (Padula et al. 2014) en los que se llegó a ajustar incluso por diferentes variables que predisponen al PP. De hecho, en este último estudio (Padula et al. 2014) se documentó también un importante impacto en el segundo trimestre de gestación, trimestre éste para el cual en torno a la semana 20 de gestación en el presente trabajo se ha llegado a determinar impacto hasta en 4 de las 10 capitales de provincia para las cuales se ha establecido asociación estadística significativa entre el  $\text{NO}_2$  y el PP [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Igualmente, para el caso concreto de España en la cohorte INMA este efecto del  $\text{NO}_2$  en el PP también se ha presentado a lo largo de

todo el embarazo y en el segundo trimestre de gestación (Estarlich et al. 2016), trimestre éste para cual también se estableció asociación en otros estudios llevados a cabo internacionalmente, concretamente en China (Ye et al. 2018).

Así mismo, ha sido también en otros estudios llevados a cabo en China en donde se ha visto el impacto en el primer trimestre de gestación (Qian et al. 2016), siendo esto coincidente con los resultados obtenidos en el presente trabajo para 6 de las 10 capitales de provincia para las cuales se ha establecido significación estadística [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Además, ha sido igualmente importante el impacto visto del NO<sub>2</sub> en el PP en el tercer trimestre de gestación, estableciéndose relación hasta en 4 capitales de provincia [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4] y siento esto coincidente con los riesgos documentados para la ciudad de Shanghái (Ji et al. 2019). Viéndose así mismo, que aunque el impacto se estableció incluso para niveles más bajos de lo habitual en los diferentes trimestres de gestación en cuanto a concentración de contaminante respecta (Chen et al. 2018) fue en este tercer trimestre en donde se dio de forma más marcada.

#### 6.3.2.2. Posibles mecanismos biológicos para el PP

A pesar de ser menos conocido que el de las PM, se cree que el NO<sub>2</sub> puede actuar en la consecución del PP de una manera similar a como lo hace el PM, habiéndose llegado incluso a documentar (van den Hooven, de Kluizenaar, et al. 2012) una mayor alteración de marcadores de inflamación que se ven alterados en el PP, como lo es la proteína C reactiva (Lucaroni et al. 2018), por niveles elevados de NO<sub>2</sub> en relación a niveles elevados de PM.

Así pues, en relación a este comportamiento común entre el NO<sub>2</sub> y las PM, es conocido que tanto el NO<sub>2</sub> como las PM pueden producir daño congénito (Vrijheid et al. 2011), alteraciones éstas que son facilitadoras del PP, y que se suelen dar principalmente por impactos que tienen lugar en el primer trimestre, por ser este el trimestre de mayor susceptibilidad para daño congénito (Moore 2013), habiéndose visto igualmente esta relación en el presente trabajo [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4].

Otra de las principales patologías predictoras de PP es la pre-eclampsia (Goldenberg et al. 2008), viéndose alterados los niveles de dos de sus marcadores angiogénicos principales (Zhu et al. 2016) en el segundo trimestre de gestación (van den Hooven, Frank H Pierik, et al. 2012) por concentraciones elevadas de NO<sub>2</sub> y PM<sub>10</sub>, y siendo coincidente esto con los resultados aquí presentados [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Así mismo, el hecho de que dicho impacto se dé en torno a la semana 20 de gestación [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4], que es a partir de la cual se puede desarrollar la pre-eclampsia, afianza la idea de la relación existente entre este contaminante y el desarrollo de hipertensión y pre-eclampsia, ambos determinantes del PP (Goldenberg et al. 2008; Redman et al. 1999). Señalar también que esta pre-eclampsia puede estar en relación igualmente con el impacto visto en el tercer trimestre de gestación [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4].

Por último, en muestras del cordón umbilical se han determinado a lo largo de todo el embarazo alteraciones de los niveles de células inmunes (Baiz et al. 2011), siendo mayor la asociación para el NO<sub>2</sub> en el segundo trimestre, trimestre este para el cual también se ha establecido relación en el presente trabajo [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Con respecto

a este efecto en la inmunidad, hay que tener en cuenta ya no sólo que se pueda ver alterada la competencia inmune de la descendencia (Smith et al. 2008), sino que también se puede hipotetizar con el hecho de que pueda producir una posible afectación en la competencia inmune de la madre, provocando así mismo que ésta sea más propensa a padecer infecciones, que son otro importante factor de riesgo para PP (Goldenberg et al. 2008).

### 6.3.3. $O_3$ .

#### 6.3.3.1. *Efectos encontrados para el PP.*

En el análisis llevado a cabo exclusivamente con el municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] para el PP sí que hubo significación estadística con el  $O_3$ , concretamente en el primer trimestre, al igual que se vio en estudios llevados a cabo en EEUU (Lee et al. 2013). Estando igualmente esto en consonancia con el hecho de que en los estudios realizados con anterioridad para el municipio de Madrid (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016) sí que se diese significación estadística con dicho contaminante para los nacimientos totales ajustados por los PP, pero en el tercer trimestre de gestación. Efecto éste en el tercer trimestre, que también se documentó en estudios realizados en China (Qian et al. 2016), en estudios realizados en 24 ciudades canadienses (Stieb et al. 2019) y en estudios llevados a cabo en Taiwán (Lin et al. 2015).

En cambio, cuando a nivel nacional se incluye el municipio de Madrid, ni para dicho municipio, ni para ninguna otra capital de provincia se ha visto el efecto del  $O_3$  en el PP [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Lo cual también tiene sentido por ser el  $O_3$  un contaminante secundario característico de la periferia de las ciudades, y haberse medido en el presente trabajo principalmente en estaciones de ámbito urbano. Así mismo, hay que tener en cuenta que a nivel nacional el hecho de haber transformado la variable  $O_3$  por su efecto cuadrático (Díaz, Ortiz, et al. 2018), ha podido tener el mismo efecto que el que se ha visto para la variable BPN, y no ser por tanto tampoco el tratamiento más adecuado a realizar en dicha variable si se desean detectar las asociaciones que se puedan estar estableciendo con el PP (Díaz, Ortiz, et al. 2018), a pesar de haber demostrado ser un tratamiento válido para la detección de la asociación con la mortalidad en adultos (Díaz, Ortiz, et al. 2018).

Finalmente señalar, que dicha desigualdad en su impacto podría deberse a comorbilidades maternas y/o nivel socioeconómico, existiendo así mismo estudios en los que sí que se ha detectado impacto a lo largo de todo el embarazo del  $O_3$  para el PP (Chen et al. 2018; Klepac et al. 2018), incluso tras haberse ajustado por las comorbilidades maternas (Lavigne et al. 2016) y/o por el nivel socioeconómico (Laurent et al. 2016).

#### 6.3.3.2. *Posibles mecanismos biológicos para el PP.*

Al igual que ocurría en el caso del impacto del  $O_3$  en el BPN, es amplia la variabilidad del impacto del  $O_3$  en el PP, suponiendo esto una dificultad extra a su vez para poder determinar el mecanismo biológico de actuación subyacente. A pesar de ello, sí que se establece en la literatura su relación con los trastornos hipertensivos que pueden desencadenar PP (Hu et al. 2017), hecho que está en colación también con que el impacto para dicho contaminante se haya

visto en la variable MFT -variable para la cual la prematuridad es uno de sus principales factores de riesgo (Blencowe et al. 2013; Liu et al. 2016)-, en torno a la semana 20 de gestación [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] que es cuando se desarrollan los trastornos hipertensivos que están altamente ligados al PP (Goldenberg et al. 2008; Mol et al. 2016; Redman et al. 1999). Y más si se tiene en cuenta que el O<sub>3</sub> se ha asociado también con una posible disminución del calibre arterial (Park et al. 2005) y con el aumento de la resistencia a nivel de vasos umbilicales (Carvalho et al. 2016). Así mismo, si este último comportamiento biológico se da desde el primer trimestre de gestación, trimestre para el cual también se ha visto impacto en el presente trabajo [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], que es el de mayor vulnerabilidad para daño congénito (Moore 2013), puede tener como consecuencia final este PP. Al igual que lo puede desencadenar también el que en este primer trimestre tenga lugar la formación placentaria, puesto que se puede ver afectado dicho desarrollo placentario (Moore 2013) y con ello también aumentar las posibilidades de PP.

Finalmente señalar, en relación al comportamiento biológico del O<sub>3</sub>, que el hecho de que se puedan desencadenar trastornos hipertensivos (Hu et al. 2017), y habiéndose visto también el impacto del O<sub>3</sub> en el tercer trimestre de gestación (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016), puede tener igualmente como consecuencia final el PP.

#### 6.3.4. Ruido.

##### 6.3.4.1. Efectos encontrados para el PP.

Al igual que en el caso del BPN, sólo ha sido posible evaluar el impacto del ruido en el PP a nivel del municipio de Madrid, pudiéndose observar en dicho municipio que los niveles de ruido han tenido impacto tanto para el ruido diurno (Leq día) en la semana 21, segundo trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]; como para el ruido nocturno (Leq noche) en la semana 36, es decir, en el tercer trimestre, y más concretamente en la semana previa a la semana del parto [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. Lo cual ya se había visto en estudios previos llevados a cabo en la ciudad de Madrid, pero en relación a la variable ruido diurno y en el mismo día del parto (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016), tanto para los PP definidos como tal (los < de 37 semanas de gestación), como para aquellos partos que fueron MPP ( $\geq$  a 30 semana y < de 37 semanas de gestación), así como para aquellos que fueron EPP (< 30 semanas de gestación). Así mismo, también se ha visto en el mismo día del parto para el total de partos ajustados por los PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016), al igual que se ha visto en otro estudio previo llevado a cabo en el municipio de Madrid en el cual se llegó a ajustar incluso por el efecto de las PM<sub>2.5</sub>, el O<sub>3</sub> y la temperatura (Díaz and Linares 2016).

Señalar finalmente el hecho importante que es el que se haya establecido relación con el ruido nocturno, que aunque ha sido en el tercer trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], sí que está en colación con lo establecido en estudios previos para los cuales el impacto del ruido nocturno en las primeras veinte semanas de embarazo puede desencadenar así mismo como resultado final al nacimiento el PP (Okun et al. 2009).

#### 6.3.4.2. Posibles mecanismos biológicos para el PP.

Los resultados concuerdan con el mecanismo de acción principal determinado para la contaminación acústica y el PP, el cual está en relación con el hecho de que el ruido actúa como un factor estresante que genera hipertensión gestacional (Babisch and Kamp 2009; Okun et al. 2009; Ristovska et al. 2014) y puede adelantar el momento del parto. De igual modo perturba el sueño nocturno y produce un aumento de los resultados adversos al nacimiento según lo recogido por algunos trabajos previos (Dunkel Schetter and Tanner 2012; Hobel and Culhane 2003; Okun et al. 2009), pero no por otros en los que no se observó relación alguna (Dzhambov et al. 2014). A pesar de ello, incluso cuando se ajusta por diferentes variables, se sigue viendo el importante impacto que ejerce el ruido para los PP en este municipio (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Díaz and Linares 2016).

Por otro lado, la relación PP y respuesta inflamatoria se ha visto en estudios en los que se valoraron los impactos de factores estresores que no permitían el descanso adecuado de las madres durante las primeras 20 semanas de gestación (Okun et al. 2009), lo cual vuelve a vincular al PP con el factor precipitante de pre-eclampsia (Goldenberg et al. 2008; Redman et al. 1999) y con el hecho de que se haya establecido asociación con el ruido tanto en el segundo como en el tercer trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], así como con el hecho de que con el ruido nocturno la relación se haya establecido en la semana previa al parto, tercer trimestre de gestación [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2].

#### 6.3.5. Temperatura.

##### 6.3.5.1. Efectos encontrados para el PP.

A nivel nacional no se ha podido determinar el impacto que la temperatura ha tenido en el PP, puesto que se ha introducido en el análisis como variable control y no como una variable independiente, que es así como se ha introducido en el análisis llevado a cabo a nivel únicamente del municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. Así mismo, en el análisis para este municipio la variable temperatura también ha tenido diferente tratamiento, se ha promediado semanalmente en temperatura máxima y mínima en el estudio en el cual no dio significación alguna para PP [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], y en cambio se ha tratado de forma cuadrática con las especificaciones de episodios de olas de calor y de olas de frío (Carmona, Díaz, Mirón, Ortiz, et al. 2016; Díaz et al. 2015) en el estudio previo que se realizó en el municipio de Madrid en el que sí que se dio significación para PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016). Señalar así mismo, que en este último estudio (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016) el impacto se estableció en el día previo al parto -es decir, en el tercer trimestre de gestación-, tanto para los PP (los < de 37 semanas de gestación) como para aquellos que fueron MPP ( $\geq$  a 30 semana y < de 37 semanas de gestación). Efecto que concuerda a su vez con lo visto en estudios previos (Basu et al. 2010; Schifano et al. 2013; Strand et al. 2012), en los cuales se llegó a determinar un aumento del 8.6% (IC95%: 6.0, 11.3) del PP por aumentos de 10.0°F (5.6°C) de la temperatura promedio seis días antes del parto (Basu et al. 2010), tercer trimestre de gestación igualmente. Así mismo, a diferencia de lo comentado para el BPN y en espera de que se realicen más estudios con esta misma metodología, parece que la transformación cuadrática de la variable temperatura sí que es una transformación funcional apta a utilizar en el resultado adverso al nacimiento PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016).

Finalmente, teniendo en cuenta el hecho de que gran parte de la MFT está provocada por el PP (Blencowe et al. 2013; Liu et al. 2016), es muy probable que existan bastantes PP en la variable MFT analizada [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. Variable ésta para la cual también se ha visto el efecto de la temperatura máxima promedio en el segundo trimestre y de la temperatura máxima y mínima promedio en las semanas previas al parto, tercer trimestre. Habiéndose vinculado así mismo en estudios previos los aumentos de temperatura en las semanas previas al parto con los no nacidos (Strand et al. 2012).

#### 6.3.5.2. Posibles mecanismos biológicos para el PP.

Se sabe que para la población general (Julio Díaz et al. 2015) las altas temperaturas se consideran un factor potencial de estrés agudo (Dreiling et al. 2010) y más aún en el caso concreto de la mujer embarazada puesto que su propia condición (Casanueva and Viteri 2003; von Versen-Hoeynck et al. 2009) las convierte ya de por sí en un grupo de especial susceptibilidad en episodios de cambios bruscos de temperatura (Schifano et al. 2013; Strand et al. 2012). Añadiéndole además a esto el hecho de que gran parte de los PP están incluidos en la variable BPN (Gynecologists 1995) y en la variable MFT (Blencowe et al. 2013; Liu et al. 2016), no es problema alguno el que no se haya establecido el impacto de la temperatura en los PP [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], puesto que sí que se ha visto ya esta asociación para dicho municipio en estudios previos realizados hasta la fecha para la variable PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016) y también para las variables BPN y MFT [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. Coincidiendo además estos efectos con las ventanas de susceptibilidad que son propias de todo factor que tiene carácter estresor: en el día previo al parto para el PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016), y en el caso del BPN y de la MFT [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] en torno a la semana 20 de gestación que es a partir de la cual se produce la pre-eclampsia y los trastornos hipertensivos que facilitan dicho PP (Goldenberg et al. 2008; Redman et al. 1999). Habiéndose visto además ya previamente que los aumentos de temperatura en las últimas semanas de gestación están vinculadas a no nacidos (Strand et al. 2012) y a PP (Basu et al. 2010; Strand et al. 2012).

#### 6.3.6. Riesgos relativos, riesgos atribuibles poblacionales y metaanálisis para el PP.

Para el PP el impacto a nivel de todo el país [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Figura 1 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Figura 2] muestra un mayor RR global para el contaminante NO<sub>2</sub> que para las PM<sub>10</sub>, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. Habiéndose dado riesgos similares con anterioridad en diferentes estudios, tanto para el NO<sub>2</sub> a lo largo de todo el embarazo (Li et al. 2016), como para las PM<sub>10</sub> también a lo largo de toda la gestación (Klepac et al. 2018; Qian et al. 2016). Y manteniéndose incluso esta diferencia de riesgo entre el NO<sub>2</sub> y las PM en aquellos estudios en los que se ajustó el PP con diferentes comorbilidades maternas (Lavigne et al. 2016). Todo ello indica que el NO<sub>2</sub>, en el caso concreto del PP, parece estar actuando como un contaminante de carácter irritante en ventanas de susceptibilidad claves para la posterior consecución de PP. Explicándose el hecho de que en presente trabajo no se haya establecido asociación entre los PP y el NO<sub>2</sub> a nivel del municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016), ni cuando a dicho municipio se le incluye en el estudio a nivel nacional [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Figura 2], por la

colinealidad existente entre el NO<sub>2</sub> y el PM (Querol et al. 2012). Y más aún cuando a nivel de dicho municipio los riesgos que se han establecido para ambos contaminantes han sido similares [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2, (Díaz et al. 2016)-Tabla 4 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Figura 1]. Existiendo a su vez estudios previos en los que niveles elevados de exposición a NO<sub>2</sub> a lo largo de todo el embarazo se han asociado con un mayor riesgo a largo plazo de aumento de la proteína C reactiva (van den Hooven, de Kluizenaar, et al. 2012) -factor de inflamación que implica PP-, que por niveles elevados de PM<sub>10</sub>, y habiendo sido la concentración media del NO<sub>2</sub> en dicho municipio superior a la de las PM<sub>2.5</sub> y a la de las PM<sub>10</sub> [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 1, (Díaz et al. 2016)-Tabla 2 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 2].

Por otro lado, al igual que en el caso del BPN, en el municipio de Madrid ha sido el ruido la variable para la cual mayores riesgos se han establecido en relación con el PP [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], al igual que cuando se ha analizado la prematuridad en sus diferentes indicadores de prematuridad, MPP ( $\geq 30$  semanas y  $< 37$  semanas) y partos EPP ( $< 30$  semanas) (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016). Pero, a diferencia de lo visto en el BPN, el valor del riesgo atribuido no se mantiene constante, viéndose que el riesgo del ruido diurno en el análisis a nivel de municipio [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] es del 3.0%, y en el ajustado por la prematuridad (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016) va variando en función del grado de prematuridad.

En cuanto al riesgo establecido para la variable O<sub>3</sub> [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], señalar que ha sido similar al que se ha visto a nivel del municipio de Madrid para el total de nacimientos ajustados por los PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016), lo único que en este último estudio la relación se ha establecido en el tercer trimestre de gestación, al igual que en el llevado a cabo en 24 ciudades canadienses (Stieb et al. 2019). Así mismo existen otros estudios en los que se ha establecido un riesgo similar pero para aumentos de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración de O<sub>3</sub> a lo largo de todo el embarazo (Klepac et al. 2018).

Señalar que para la variable temperatura aunque no se ha establecido significación alguna [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], sí que se tiene constancia del efecto que ejerce ésta en los PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016; Schifano et al. 2013; Strand et al. 2012).

Finalmente indicar para el conjunto de España, que el RR y RAP para el NO<sub>2</sub> (RR: 1.150 (IC95%: 1.084 , 1.220); RAP: 13.04% (IC95%: 7.75 , 18.03)) han sido mayores que los de las PM<sub>10</sub> (RR: 1.071 (IC95%: 1.049 , 1.093); RAP: 6.63% (IC95%: 4.67 , 8.51)) [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 5], no siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Esto ha podido ser porque a pesar de que ha sido menor el número de capitales de provincia en las cuales se ha establecido relación para el NO<sub>2</sub> [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Figura 2] con respecto a las de las PM<sub>10</sub> [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Figura 1], las capitales que han presentado relación con el NO<sub>2</sub> lo han realizado con riesgos más elevados. Así mismo, a pesar de haberse establecido este mayor RAP global para el NO<sub>2</sub> y ser mayor la concentración promedio global de éste con respecto al de las PM<sub>10</sub> [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 2], han tenido lugar mayor número de PP asociados a las PM<sub>10</sub> (15860 (IC95%: 3240 , 27734)) que al NO<sub>2</sub> (5731 (IC95%: 436 , 10681)). Esto se ha debido a que ha sido mayor la concentración de PM<sub>10</sub> en las capitales de provincia donde hay asociación estadísticamente significativa que de NO<sub>2</sub> [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 2], al igual que también se puede deber a la colinealidad existente entre las PM<sub>10</sub> y el NO<sub>2</sub>, por compartir fuente de origen común en el tráfico rodado (Querol et al. 2012).



#### 6.4. Impacto de los contaminantes químicos, la contaminación acústica y la temperatura en la mortalidad fetal tardía (MFT).

##### 6.4.1. $PM_{10}$ , $PM_{2.5}$ y $NO_2$ .

##### 6.4.1.1. Efectos encontrados y posibles mecanismos biológicos para la MFT.

Para los resultados obtenidos en la MFT a nivel del municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], indicar que el efecto de los contaminantes químicos sobre la mortalidad se produce de manera general a más corto plazo con respecto al momento del parto que para las variables BPN y PP [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. Habiéndose visto asociaciones en el tercer trimestre de gestación para los promedios semanales de  $PM_{2.5}$  (semana 31) [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] y de  $NO_2$  (semana 33) [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], concordando esto con lo recogido en estudios anteriores (Green et al. 2015; Grippo et al. 2018; Yang et al. 2018) y con un posible mecanismo acumulativo que también podría estar también detrás de estos resultados obtenidos (Lai et al. 2013; Yang et al. 2018). Indicar también que para el resto de capitales de provincia, por falta de datos en esta variable MFT, no se ha podido determinar el impacto de la misma y por lo tanto tampoco se ha podido realizar el estudio a nivel nacional.

En cuanto a los posibles mecanismos biológicos de la MFT, es muy probable que estén detrás los mismos mecanismos que promueven el PP, puesto que la prematuridad es el principal factor para MFT (Katz et al. 2013; Liu et al. 2015). De hecho, para este tercer trimestre en el que se ha visto relación de la MFT con las  $PM_{2.5}$  [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], se vio que el impacto de las  $PM_{2.5}$  podía generar aumentos de compuestos potencialmente oxidativos (Lavigne et al. 2018; Taysi et al. 2019) –de estrés oxidativo y de radicales libres–, que son así mismo predictores del PP y por lo tanto también de una posible MFT. Habiéndose documentado también en estudios previos, tanto para las  $PM_{2.5}$  como para las  $PM_{10}$ , esta asociación directa con la mortalidad fetal (Green et al. 2015; Grippo et al. 2018; Yang et al. 2018). Por otro lado, si se tiene en cuenta el efecto pro-inflamatorio que desencadenan las PM (Lee et al. 2011), y cuyos biomarcadores están asociados al PP espontáneo (Lucaroni et al. 2018), el hecho de que se hayan producido alteraciones en los niveles plasmáticos de determinadas citoquinas en este tercer trimestre por aumentos de las PM (Latzin et al. 2011), que es el trimestre para el cual también se ha visto impacto de la MFT en el presente trabajo [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], hace que también sean vinculantes a este resultado adverso al nacimiento de MFT por ser el PP factor de riesgo para la MFT (Blencowe et al. 2013; Liu et al. 2016). Ocurrendo lo mismo con el  $NO_2$ , contaminante para el cual también se ha documentado alteración de los marcadores de inflamación que se dan en el PP, siendo incluso mayor para alguno de ellos como es el caso de la proteína C reactiva (Lucaroni et al. 2018), que es a su vez facilitador del PP y como consecuencia final también de la MFT. E igual con el PM para el cual también se ha visto aumento de la proteína C reactiva (van den Hooven, de Kluizenaar, et al. 2012; Lee et al. 2011).

Finalmente, en relación ya al efecto pro-trombótico que desencadenan las PM (Martinelli et al. 2012, 2013), señalar que puede desembocar en una disminución del flujo placentario e hipertensión materna (Babisch and Kamp 2009; Taysi et al. 2019), siendo los trastornos hipertensivos factores de riesgo para PP (Goldenberg et al. 2008), y por lo tanto también para la MFT. Añadir ya por último en relación a estos procesos hipertensivos, que se ha visto

igualmente que el  $\text{NO}_2$ , al igual que las  $\text{PM}_{10}$ , puede también producirlos, hecho que ya se comentó para la variable PP, por haberse visto aumentos de marcadores angiogénicos de pre-eclampsia (Zhu et al. 2016), dando igualmente como resultado adverso el PP, y por lo tanto también una posible MFT. Y habiéndose visto ya por otra parte también asociación directa del  $\text{NO}_2$  con la MFT en el tercer trimestre de gestación (Green et al. 2015; Yang et al. 2018).

#### 6.4.2. $\text{O}_3$ .

##### 6.4.2.1. *Efectos encontrados y posibles mecanismos biológicos para la MFT.*

Por lo que respecta a la asociación encontrada con la MFT a mitad del embarazo en relación a los promedios semanales de  $\text{O}_3$  (semana 24) [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], también se ha visto como resultado en estudios previos, pero mostrándose la asociación más tardíamente, en el tercer trimestre (Green et al. 2015). Al igual que se ha visto esta relación a lo largo del todo el embarazo en metaanálisis llevados a cabo en China (Lai et al. 2013).

Así mismo, también sería interesante el realizar en futuros trabajos para la MFT, estudios con la variable  $\text{O}_3$  tratada cuadráticamente (Díaz, Ortiz, et al. 2018). Y poder comprobar así de este modo, si el impacto que se ha visto vinculado para la mortalidad en adultos (Díaz, Ortiz, et al. 2018) cuando a la variable  $\text{O}_3$  se la trata cuadráticamente, también se puede estar estableciendo en la MFT si a la variable  $\text{O}_3$  se le da este mismo tratamiento cuadrático.

En cuanto al efecto biológico del  $\text{O}_3$ , se conoce que está asociado con un aumento de la resistencia de los vasos umbilicales (Carvalho et al. 2016) y con una disminución del calibre arterial (Park et al. 2005), por lo que puede desencadenar PP por el posible desarrollo de trastornos hipertensivos que están altamente ligados a dicho PP (Goldenberg et al. 2008; Mol et al. 2016; Redman et al. 1999) y con ello también a la MFT. Además, el hecho de que el impacto del  $\text{O}_3$  en la MFT se haya visto en torno a la semana 20 de gestación [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] que es cuando por definición se desarrolla pre-eclampsia, y más cuando se ha visto también ligado a trastornos hipertensivos (Hu et al. 2017), puede indicar su relación con el PP y por lo tanto con la MFT (Blencowe et al. 2013; Liu et al. 2016).

#### 6.4.3. Ruido.

##### 6.4.3.1. *Efectos encontrados y posibles mecanismos biológicos para la MFT.*

Al igual que ocurría en el BPN y en el PP [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2 y (Díaz et al. 2016)-Tabla 3] en la MFT la colinealidad del ruido con las PM y con el  $\text{NO}_2$  (Recio et al. 2016) ha podido enmascarar parte del efecto de unos contaminantes con respecto a los otros. Haciendo que parte del efecto que el ruido ejerce en la MFT se puede estar atribuyendo a las  $\text{PM}_{2.5}$  o al  $\text{NO}_2$ , y ser este el motivo por el cual no se ha visto efecto del ruido en la MFT a nivel del municipio de Madrid [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]. Por otro lado, es posible que el efecto de haberse establecido se hubiese visto igualmente al final del embarazo, puesto que se sabe que el ruido es un factor estresante para el cual también se ha visto con anterioridad su vinculación en el tercer trimestre de gestación con la MFT (Díaz and

Linares 2016), e incluso tras haber sido ajustado por el impacto de las  $PM_{2.5}$ ,  $O_3$  y temperatura (Díaz and Linares 2016). Así mismo, el que el ruido sea un factor estresante lo pone en relación también con el hecho de que pueda provocar PP (Dunkel Schetter and Tanner 2012; Hobel and Culhane 2003; Okun et al. 2009), asociación que se ha visto igualmente en el presente trabajo [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2]-, que es a su vez el principal factor de riesgo para mortalidad en neonatos (Katz et al. 2013; Liu et al. 2015).

Por otro lado, el hecho de que se haya establecido así mismo relación entre el PP y el ruido nocturno [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], abre también la posibilidad a que la relación entre el ruido y la MFT de haberse establecido se hubiese podido dar también con el ruido nocturno. Ruido éste que perturba el descanso y produce así mismo como consecuencia resultados adversos al nacimiento (Dunkel Schetter and Tanner 2012; Hobel and Culhane 2003; Okun et al. 2009), que pueden provocar la susodicha MFT.

#### 6.4.4. *Temperatura.*

##### 6.4.4.1. *Efectos encontrados y posibles mecanismos biológicos para la MFT.*

En cuanto al efecto de la temperatura, reflejar que la relación encontrada en el análisis para la temperatura máxima (semana 17, segundo trimestre) y temperatura mínima (semana 35, tercer trimestre) [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], a pesar de que no concuerda con lo visto en otros estudios previos en los cuales no se reportó asociación entre la temperatura y la MFT (Schifano et al. 2013), sí que lo hace con el estudio realizado en Brisbane (Australia) en relación a las temperaturas máximas y la MFT (Strand et al. 2012), estudio en el cual también se ha visto la relación con el PP (Strand et al. 2012) y con ello también la posibilidad de MFT.

Por otro lado, los resultados obtenidos [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] están en colación con el hecho de que sí que se ha visto el impacto de la temperatura en la salud de la población (Julio Díaz et al. 2015) y que aunque en España el número de olas de frío es muy inferior al de olas de calor, la mortalidad diaria atribuible en España a las olas de frío es superior a la provocada por las de calor (Julio Díaz et al. 2015). Es por todo ello, que el hecho de que se dé asociación para la temperatura promedio frío tiene también sentido con lo visto aquí [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] y con el hecho de que se dé, por cambios de temperatura en las cuatro últimas semanas de gestación, en no nacidos (Strand et al. 2012).

Finalmente señalar, que para la evaluación de este contaminante en estudios posteriores sería interesante el realizar la transformación cuadrática de la misma (Carmona, Díaz, Mirón, Ortiz, et al. 2016; Díaz et al. 2015), puesto que en estudios previos con dicho tratamiento de la variable se ha visto su asociación con la mortalidad en población adulta (Carmona, Díaz, Mirón, Ortiz, et al. 2016) y puede que se vea también con la MFT. De hecho, afianza esta hipótesis el hecho de que la temperatura tras ser tratada cuadráticamente, sí que haya presentado asociación con el PP (Arroyo, Díaz, Ortiz, et al. 2016), que es a su vez el principal factor de riesgo para la MFT (Katz et al. 2013; Liu et al. 2015).

#### 6.4.5. Riesgos relativos y riesgos atribuibles poblacionales para la MFT.

La MFT únicamente se ha estudiado a nivel del municipio de Madrid, viéndose que los riesgos para las  $PM_{2.5}$  son muy elevados en relación a los que se han establecido para el  $NO_2$  [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], no estando esto alineado con los riesgos vistos anteriormente para las variables BPN y PP. Variables dependientes estas dos en las cuales los riesgos para ambos contaminantes han sido similares, siendo este comportamiento que se ha establecido mucho más probable que sea acorde con su comportamiento real, puesto que con las variables BPN y PP se ha trabajado en más ocasiones y la existencia de colinealidad entre las PM y el  $NO_2$  (Querol et al. 2012) cuadra más con el hecho de que sus riesgos sean similares. De todos modos, la incongruencia en los resultados de los estudios se sigue presentando, existiendo estudios en los que se ha visto para la variable muerte fetal también en el tercer trimestre un riesgo superior para el  $NO_2$  que para las  $PM_{10}$  con aumentos así mismo de  $10\mu g/m^3$  (Yang et al. 2018), y en otros en cambio en los que se han visto riesgos similares (Green et al. 2015) pero en relación a todo el embarazo.

Por otro lado, a pesar de no haberse establecido en el presente estudio asociación significativa con la variable ruido [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], sí que se ha visto dicha asociación en el estudio previo llevado a cabo en el municipio de Madrid (Díaz and Linares 2016), en el cual se volvieron a establecer los riesgos más elevados para la contaminación acústica en relación a los demás contaminantes, al igual que lo visto anteriormente para la variable BPN y PP [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] (Díaz and Linares 2016), pudiendo ser la colinealidad existente entre el ruido y los contaminantes químicos PM y  $NO_2$  la que haya hecho que no se haya dado significación para dicha variable en el presente trabajo.

Finalmente señalar que los riesgos establecidos con el  $O_3$  y con la temperatura [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], han sido superiores a los hallados en estudios previos (Green et al. 2015; Strand et al. 2012).

### 6.5. Fortalezas y debilidades.

La principal fortaleza del estudio es la de ser un estudio de tipo ecológico con el que se consiguen riesgos del impacto de los diferentes contaminantes [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2, (Díaz et al. 2016)-Tabla 3, (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 2, (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Figura 3, (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Figura 1 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Figura 2] en las diferentes variables adversas al nacimiento estudiadas (BPN, PP y MFT), similares a los hallados en estudios de carácter multicéntrico (Hao et al. 2016; Harris et al. 2014; Pedersen et al. 2013; Stieb et al. 2019) y de cohorte (Chen et al. 2018; Dibben and Clemens 2015; Li et al. 2016). Con ello se consigue un importante avance en una de las principales problemáticas que siempre se plantea en cuanto a evidencia científica en salud ambiental se habla -y más aún si se trata del ámbito concreto de la mujer embarazada y del recién nacido-, como lo es la elevada heterogeneidad que sigue existiendo a día de hoy entre sus estudios. De este modo, la metodología de series temporales utilizada en el presente trabajo, además de ser una herramienta óptima a utilizar de forma conjunta con los estudios clásicos, es una metodología válida a utilizar por parte de la administración pública en caso de que sea necesario determinar de manera puntual, rápida y efectiva el impacto de la contaminación ambiental, del ruido y de la temperatura en las variables adversas al nacimiento aquí estudiadas (BPN, PP y MFT).

Esta primera fortaleza se ha visto a su vez complementada por el hecho de que esta metodología ha demostrado así mismo ser eficaz y capaz, al igual que los estudios multicéntricos y de cohortes (Chen et al. 2018; Gehring et al. 2014; Green et al. 2015; Iñiguez et al. 2016; Qian et al. 2016; Rappazzo et al. 2014; Rich et al. 2015; Savitz et al. 2014; Strand et al. 2012), de determinar las ventanas de susceptibilidad del desarrollo fetal [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2, (Díaz et al. 2016)-Tabla 3, (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4]. Detectándose incluso a nivel de semana de gestación las asociaciones estadísticamente significativas que se han establecido entre los contaminantes y el resultado adverso al nacimiento, permitiendo con esto, desde un punto de vista biológico, el interpretar dichos impactos y el poder hipotetizar posibles mecanismos biológicos de acción que se puedan estar estableciendo.

Otra fortaleza importante a tener en cuenta en cuanto al hecho de que sea un estudio de tipo ecológico, es que por definición son estudios más baratos que los estudios multicéntricos o que los de cohortes (Damian J. Royo MA 2009), haciendo por tanto que sea un estudio coste-efectivo. Más aún si se tiene en cuenta que el gasto atribuido a un número de nacimientos prematuros similar al obtenido para las PM<sub>10</sub> en el estudio realizado a nivel nacional [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 5] supuso en EEUU un gasto de 5.09 billones de dólares (460 mil millones de euros), de los cuales 760 millones de dólares (685 millones de euros) se destinaron a atención médica (Trasande et al. 2016), e incluso siendo mayor la cantidad aportada en el caso de que las regiones fuesen de tipo urbano (Trasande et al. 2016).

Por otro lado, señalar también como una fortaleza importante el que sea un estudio que se ha realizado a nivel de todo un país [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4 y Artículo 4-Tabla 4], por ser éste un hecho que se ha dado en contadas ocasiones (Dibben and Clemens 2015; Estarlich et al. 2016; Hao et al. 2016; Harris et al. 2014; Stieb et al. 2019), y que cuando se ha llevado a cabo siempre se ha realizado para un menor número de capitales de provincia, estados o cualquier otro tipo de división administrativa propia del país en cuestión. Manteniéndose a su

vez la coherencia de los riesgos obtenidos a nivel provincial [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2, (Díaz et al. 2016)-Tabla 3, (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 4 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 4], con respecto a los riesgos obtenidos a nivel nacional [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 5 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 5].

Así mismo, otra de las fortalezas del presente trabajo se encuentra en los requisitos a cumplir por las variables para poder ser incluidas en el estudio, como lo es el hecho de que la serie temporal tenía que tener una duración sin lagunas superior a 3 años de duración. Favoreciéndose con esto el que la serie incluida mantenga un comportamiento fiable a lo largo del tiempo (Saez et al. 1999), se pueda asumir que ha sido capaz de estabilizar las características propias de las poblaciones (sociodemográficas, tabaquismo, etc) y a su vez se pueda considerar controlada la influencia que la variabilidad meteorológica interanual pudiese estar ejerciendo en determinadas variables de contaminación (Gobierno Vasco Eusko Jaurlaritza 2012). Señalar así mismo, en el caso concreto del municipio de Madrid, que a pesar de haberse utilizado diferente fuente de información para generar las variables BPN y PP, -según se hubiese realizado el estudio únicamente para el municipio de Madrid o dicho municipio se hubiese incluido en el estudio a nivel nacional-, el hecho de que sus prevalencias y promedios hayan sido idénticos o estén cercanos a serlo [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 1, (Díaz et al. 2016)-Tabla 1, (Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 1 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 1], es importante por ser indicativo esto de la robustez de los datos y con ello también del estudio aquí presentado.

Finalmente añadir la ventaja adicional que ha supuesto el realizar las mediciones de los contaminantes utilizando monitores externos, por ser menor su gasto económico y porque no existe la incomodidad que para el participante puede suponer en otro tipo de estudios el realizar la medición a nivel individual (Samet et al. 2000). Más aún a sabiendas de que en el presente trabajo se ha controlado, gran parte de la confusión residual que se pudiese estar estableciendo, mediante la inclusión en el modelo de variables control tales como la tendencia de la serie, el día de la semana o las semanas, las estacionalidades anuales, semestrales y trimestrales, la naturaleza autorregresiva de la propia serie, y otras variables control que muy pocos estudios consideran, como lo son el ruido y la temperatura del aire.

En cuanto a las debilidades que han tenido lugar en el presente trabajo, indicar que una de las principales se encuentra así mismo en la naturaleza propia del tipo de estudio utilizado, ya que al ser un estudio de carácter ecológico longitudinal sus resultados no son extrapolables a nivel individual. Siendo importante también el tener en cuenta como limitación el hecho de que no se dispusiese de variables explicativas a nivel individual, y no se pudiese controlar por ejemplo por factores importantes como lo son los datos socioeconómicos individuales, el número de nacimientos anteriores, el estilo de vida y el historial de tabaquismo y el de consumo de alcohol según edad de la madre, etc. Que son todos ellos a su vez determinantes importantes de incidencia de BPN, PP y MFT, pudiendo actuar igualmente como factores de confusión o modificadores del efecto de las relaciones establecidas entre los diferentes contaminantes y las variables adversas al nacimiento estudiadas (Barceló et al. 2016; Estarlich et al. 2016). Así mismo, para el caso concreto de la variable BPN también supone una limitación importante el elevado porcentaje de PP que se da en dicha variable, que al ser del 57.1% del total de nacimientos de BPN, puede que esté actuando como factor confusor. En cambio, atendiendo a la variable PP, la principal limitación de dicha variable se encuentra en el hecho de que los datos

con los que se trabajó para elaborarla no hacen diferencia alguna entre PP espontáneo y PP provocado por prácticas médicas (Malley et al. 2017). Prácticas estas últimas para las cuales se ha visto que existe también un aumento de su riesgo si se ha estado expuesto a elevadas concentraciones de contaminación atmosférica (Zhao et al. 2015).

Por otro lado, en relación a las variables de exposición, es importante el tener presente la limitación que puede suponer, a pesar de ser un método más barato y menos molesto, el que la medición de dichos contaminantes se haya llevado a cabo mediante la lectura de monitores externos. Puesto que estos monitores no representan los niveles de exposición individual a los que los individuos se ven expuestos, y tampoco muestran los niveles de contaminación en interiores (Linares et al. 2016). Así mismo, otra limitación que surge con dicha metodología de medición es que para alguno de los contaminantes ha habido tanto ausencia total como no disponibilidad de datos suficientes, hecho que ha impedido en determinadas capitales de provincia el poder realizar cualquier tipo de modelización [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 2 y (Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 2]. Al igual que sido un problema a mayores, por compartir en el tráfico rodado su fuente principal de emisión, la colinealidad existente entre los contaminantes ambientales (Querol et al. 2012), y de estos con el ruido (Recio et al. 2016).

Señalar también, ya por último en relación a los monitores externos, que otro de los sesgos del presente estudio se puede encontrar en la heterogeneidad en el tipo de monitores utilizados. Ya que aunque en su mayoría fueron monitores de tipo urbano, en algunas ocasiones pueden haberse utilizado para la medición de los contaminantes monitores de tipo de fondo. Añadir también, que se ha visto con anterioridad que incluso las mediciones de los contaminantes en estaciones urbanas pueden llegar a subestimar el impacto de los mismos (Dibben and Clemens 2015).

Atendiendo a la relación establecida entre las variables independientes y las variables dependientes analizadas, es importante el señalar que el haber llevado a cabo un tratamiento diferente en las variables  $O_3$  y temperatura, según se realizase el estudio a nivel del municipio de Madrid únicamente o según se realizase el estudio a nivel nacional, ha podido tener como resultado una variabilidad en el impacto en salud. Ya que no es lo mismo el efecto que se pueda ver tras tratar a una variable como el resultado de su valor promedio, o teniendo en cuenta su efecto tras el tratamiento cuadrático, bien sea para la variable  $O_3$  (Díaz, Ortiz, et al. 2018) o para la variable temperatura -ola de calor (Díaz et al. 2015) u ola de frío (Carmona, Díaz, Mirón, Ortíz, et al. 2016)-.

Finalmente señalar, en cuanto a la temperatura umbral respecta, que la temperatura de umbral que define  $T_{\text{calor}}$  o  $T_{\text{frío}}$  varía entre las diferentes áreas, habiéndose visto incluso variación a nivel geográfico inferior de provincia para la exposición de calor (Carmona et al. 2017; López-Bueno et al. 2019). Por lo que ha sido una limitación del estudio el hecho de que en el presente trabajo se haya partido del supuesto de que todas las personas que pertenecen a una misma provincia están expuestas al mismo umbral de temperatura. Al igual que lo ha sido el que para el cálculo de los valores de  $T_{\text{calor}}$  y  $T_{\text{frío}}$  se hayan realizado las medias diarias y a partir de ellas los promedios semanales, siendo España un país en el que, tanto las olas de calor (Díaz et al. 2015) como las olas de frío (Carmona, Díaz, Mirón, Ortíz, et al. 2016) se presentan con una duración normalmente menor a una semana. Lo cual ha podido hacer que se haya visto suavizado el impacto real del calor/frío en las variables BPN, PP y MFT, por ser los valores resultado promediados semanalmente posiblemente menores a los promediados a nivel diario.

## 6.6. Implicaciones para la Salud Pública.

Así pues, a la vista de los resultados del presente trabajo y de las fortalezas y debilidades que en él se presentan, se puede afirmar que este estudio aporta un importante avance en el conocimiento del impacto que la contaminación atmosférica, tanto química como acústica, y la temperatura ambiental del aire en extremos térmicos, ejercen sobre las variables adversas al nacimiento BPN, PP y MFT.

Habiéndose visto ya no sólo que a lo largo de los 9 años de duración del estudio ha sido el tráfico rodado el principal causante de los partos de BPN, de los PP y de la MFT, sino que también se ha llegado a cuantificar dicho impacto. Demostrándose que, a nivel nacional en las diferentes provincias, con una disminución de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en la concentración media de aquellos contaminantes que son propios del tráfico rodado, como lo son las PM (el 61% de las  $\text{PM}_{10}$  y el 55% de las  $\text{PM}_{2.5}$  viene del tráfico rodado (Ayuntamiento de Madrid 2017)) y el  $\text{NO}_2$  (el 70% viene del tráfico rodado de su quema de combustibles fósiles a altas temperaturas (Querol et al. 2012))-, se puede llegar a conseguir en el caso del BPN una disminución del 9.4% y 8.3% de los casos con BPN atribuidos a las  $\text{PM}_{10}$  y  $\text{NO}_2$  respectivamente, lo que equivale a 6105 (IC95%: 2996, 9054) y 9385 (IC95%: 2925, 15583) casos menos con BPN y son el 5.04% (6105/121,214) y el 7.74% (9385/121,214) del total de nacimientos con BPN que se han dado a lo largo del presente trabajo, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas [(Arroyo, Díaz, et al. 2019)-Tabla 5]. Es decir, si se controlase la contaminación urbana se podrían llegar a evitar hasta 15490 (IC95%: 5921, 24637) nacimientos con BPN (anualmente son unos 1700 casos de BPN: cerca de 700 casos atribuidos a las  $\text{PM}_{10}$  y unos 1000 en relación al  $\text{NO}_2$ ) que son el 13% del total de nacimientos con BPN que se dan a nivel nacional y el 1.0% (15,490/1,594,991) del total de nacimientos que ocurren en nuestro país. Consiguiéndose en el caso de los PP una disminución del 6.6% y del 13.0% de los casos con PP atribuidos a las  $\text{PM}_{10}$  y  $\text{NO}_2$  respectivamente, lo que equivale a 15860 (IC95%: 3240, 27734) y 5731 (IC95%: 436, 10681) casos menos nacidos prematuramente, que son el 12.42% (15860/127,722) y 4.49% (5731/127,722) del total de nacimientos con PP que se han dado a nivel nacional, sin ser igualmente estas diferencias estadísticamente significativas [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 5]. Es decir, con un control óptimo de la calidad del aire de las ciudades se podrían evitar hasta un total de 21591 (IC95%: 3676, 38415) nacimientos con PP (que anualmente son unos 2400 PP: aproximadamente 1760 debidos a las  $\text{PM}_{10}$  y 640 debidos al  $\text{NO}_2$ ), que son el 17% del total de nacimientos a nivel nacional que son PP y equivalen al 1.4% (21,591/1,594,991) del total de nacimientos que se dan en España.

Es por todo ello, que se convierte en algo totalmente imprescindible en nuestro país, para la protección de la mujer embarazada y el feto en desarrollo, la adopción de medidas en el ámbito de la salud pública con las que se consigan disminuir y controlar dicha contaminación atmosférica en las ciudades. Más aún si se tiene en cuenta el elevado gasto económico que de dicho impacto en salud se deriva, habiéndose visto por ejemplo que en EEUU para un número de PP similar al aquí atribuido para las  $\text{PM}_{10}$  a nivel nacional, es decir, para esos 15860 (IC95%: 3240, 27734) nacimientos [(Arroyo, Linares, et al. 2019)-Tabla 5], el gasto ascendió a 5.09 billones de dólares americanos, lo que equivale a casi 460 mil millones de euros, de los cuales 760 millones de dólares (685 millones de euros) fueron destinados a atención sanitaria (Trasande et al. 2016), y siendo incluso mayor la cantidad aportada en el caso de que las regiones fuesen de tipo urbano (Trasande et al. 2016) al igual que las estudiadas en el presente trabajo. De hecho, este gasto económico también se vería disminuido si a su vez se controlasen



otras variables que interactúan con la contaminación ambiental, como lo son la desigualdad socioeconómica de las poblaciones (Zhao et al. 2015) y otros factores de riesgo (obesidad, hipertensión arterial, exposición a tóxicos,...) que están en aumento en nuestras sociedades (Forouzanfar et al. 2016), y que son también precipitantes del parto de BPN y del PP.

De este modo, sería interesante el implementar a nivel nacional un Plan de Prevención Nacional ante situaciones episódicas de contaminación similar al que ya existe para las olas de calor (Comisión Interministerial 2019), con el que se consiguiese que las alertas por niveles elevados de inmisión de contaminación no dependiesen únicamente de las administraciones locales, sino que a nivel nacional se pusiese en aviso a todas las comunidades autónomas y a sus respectivas capitales de provincia. Siendo este Plan perfectamente viable a día de hoy, puesto que en la actualidad la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET) proporciona con 48 horas de antelación las concentraciones previstas de los principales contaminantes atmosféricos, permitiendo esto arbitrar con suficiente antelación las medidas oportunas de disminución de las emisiones de origen antrópico, en vista de evitar que se superen los niveles de protección de la salud establecidos por la OMS y la correspondiente legislación Nacional. Añadir además el hecho, como ya se ha comentado con anterioridad, de que España es un país en el que por sus características meteorológicas especiales hace que se favorezcan las superaciones frecuentes y generalizadas de los valores objetivo de contaminantes como el  $O_3$  (Ecologistas en Acción 2019). Razón por la cual organizaciones como Ecologistas en Acción han reclamado al Ministerio para la Transición Ecológica que elabore un Plan Nacional de Ozono Troposférico. Plan éste que se debería implantar a nivel nacional e incluso a nivel supraestatal, puesto que por su naturaleza de contaminante secundario el  $O_3$  necesita de precursores para su formación, y en algunos de los casos los precursores llegan desde Portugal o Francia, resultando ser de escasa utilidad en este caso las actuaciones de carácter local.

Siendo además, por todo lo anteriormente comentado, un hecho indispensable el que dichos Planes de Vigilancia en Salud sean integrados. Es decir, que contemplen de forma conjunta el impacto que para la salud tienen las situaciones en las que los fenómenos atmosféricos se dan de forma conjunta. Ya que por ejemplo, una ola de calor que se produce por intrusión de aire del Sahara va a incidir no sólo en el incremento de la temperatura sino también en el aumento de las concentraciones de PM así como de las de  $NO_2$  y de las de  $O_3$  (Moreira et al. 2020). Debiéndose integrar por tanto en estos planes, tanto el calor como la contaminación atmosférica.

Así mismo, entre las medidas a incluir en dichos planes, además de las de tipo coyuntural, que buscan el cumplimiento de las directivas marcadas por la UE, hay que implementar medidas que sean de carácter estructural y se enfoquen sobre la red viaria y el espacio público en vista de:

- Reducir la intensidad del tráfico privado de vehículos motorizados en las ciudades, llevando a cabo medidas ya realizadas a nivel europeo como son el limitar la velocidad en las ciudades y alrededores, el establecimiento de zonas restringidas para vehículos privados o la instalación de peajes de acceso al centro de las ciudades.
- Reducir el número de vehículos tipo diésel e incentivar el aumento del uso de los vehículos híbridos y eléctricos. Al igual que promocionar la movilidad eléctrica y compartida.

- Reducir el número de autovías y carreteras, y facilitar los desplazamientos activos mediante la construcción de pasarelas y ciclovías. Además de promocionar los modos activos de movilidad (peatonal y ciclista).
- Mejorar las flotas de transporte público y potenciar su uso. Haciendo lo mismo con el transporte metropolitano en aquellas ciudades en las que exista.

Además, la ventaja adicional de todo ello, como ya se ha comentado en la presente tesis doctoral y fue tema central de la Primera Conferencia de contaminación del aire y salud de la WHO celebrada en Ginebra (WHO 2018a), está en el hecho de que al compartir los contaminantes del aire y los gases de efecto invernadero las mismas fuentes de emisión (IPCC 2014, 2018), los beneficios pueden surgir de limitar las emisiones de uno u otro. Por lo que estas políticas dirigidas a la reducción de los contaminantes del aire también pueden ayudar a mantener el aumento de la temperatura global por debajo de los 2°C (IPCC 2018). Estableciéndose esta sinergia igualmente en pro de un beneficio mayor si de contaminación acústica se habla, habiéndose documentado en ciudades como Madrid que hasta el 80.0% del ruido urbano proviene del tráfico rodado (Tobías, Recio, et al. 2015). Y recordándose así mismo en el presente estudio y a falta de poder ampliar el estudio a nivel nacional, que tanto el ruido diurno (Leq día) como el ruido nocturno (Leq noche) ha sido para el contaminante en el que mayores riesgos se han establecido tanto para el BPN como para el PP al nacer [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], presentándose riesgos atribuibles a lo largo de todo el embarazo de casi el 9.0%.

Así pues, es por todo ello, que además de las medidas estructurales ya señaladas, añadiéndole a las mismas que en las fuentes de emisión se apliquen medidas técnicas que las hagan más silenciosas, sería conveniente el implementar medidas de regeneración urbana y adaptación al cambio climático, como lo son la rehabilitación de fachadas y barrios, y la toma de medidas basadas en la naturaleza y zonas verdes para combatir la isla de calor urbana.

Por otro lado, impactos como el visto en el presente estudio para la temperatura [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2] en el que se ha visto impacto por ejemplo para la MFT tanto para las temperaturas de calor como de frío [(Arroyo, Díaz, Carmona, et al. 2016)-Tabla 2], hacen imprescindible la colaboración entre diferentes administraciones en la toma de decisiones como la que se llevó a cabo a la hora de implementar el nuevo Plan Nacional de actuaciones preventivas de los efectos del exceso de temperaturas sobre la salud (Comisión Interministerial 2019), en el que se incluyó a la mujer embarazada, y por extensión al feto en desarrollo, como población vulnerable.

Finalmente no hay que olvidar el intentar orientar los Planes de Vigilancia de la Salud Pública en beneficio de arbitrar medidas que monitoricen la incidencia que tiene la contaminación química, física y los cambios de temperatura en los diversos indicadores de salud (mortalidad diaria, ingresos hospitalarios, visitas de atención primaria, consumo de medicamentos,...). Al igual que se debe de llevar a cabo la sensibilización y formación tanto de los activos de salud (profesionales sanitarios de diferentes ámbitos) como de la propia ciudadanía (mujer embarazada,...), para lograr, además de un cambio de conducta y hábitos más sostenibles, el empoderamiento de la población en la toma adecuada de decisiones y el autocuidado necesario en cuestiones de impacto del medioambiente urbano en la salud, como lo son las situaciones de mala calidad del aire de las ciudades y las temperaturas inadecuadas para la salud. .

## **7. Futuras líneas de investigación**

En vista de los resultados expuestos en la presente tesis doctoral, las vías de investigación futuras que se plantean para la ampliación del conocimiento del impacto que tiene la contaminación atmosférica, acústica y temperatura en extremos térmicos en el BPN, PP y MFT, son las siguientes:

- Realizar el estudio para el municipio de Madrid para la variable PP eliminando de dicha variable aquellos nacimientos que han sido de BPN.
- Realizar el estudio del impacto económico que se deriva de los resultados obtenidos en la presente tesis doctoral.
- Ampliar el estudio de la MFT al ámbito nacional, llevando a cabo un tratamiento cuadrático de la variable  $O_3$  y temperatura. Comprobando así mismo si dicho tratamiento resulta ser tan útil, a la hora de esclarecer el impacto en salud de estas variables en la MFT, tanto como lo ha sido para el resultado en salud mortalidad en adultos.
- En cuanto sea posible, ampliar al ámbito nacional el estudio del ruido y de las temperaturas extremas para el BPN y PP.
- Realizar el estudio con los datos de los diez últimos años (de 2010 a 2019), tanto a nivel del municipio de Madrid como a nivel nacional.

## 8. Conclusiones

---

Las conclusiones extraídas de la presente tesis doctoral son las siguientes:

- En el BPN el impacto de la contaminación atmosférica de tipo PM ha tenido lugar principalmente en el primer y tercer trimestre de gestación, y para el NO<sub>2</sub> la asociación se ha establecido en el segundo y en el tercer trimestre. Con un RR y RAP respectivamente a nivel nacional para estos contaminantes de 1.104 (IC95%: 1.072, 1.138) y 9.42% (IC95%: 6.72%, 19.22%) para las PM<sub>10</sub>, y de 1.091 (IC95%: 1.059, 1.124) y 8.34% (IC95%: 5.57%, 11.03%) para el NO<sub>2</sub>, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas.
- En el PP el impacto de la contaminación atmosférica, tanto para el PM como para el NO<sub>2</sub>, se ha establecido a lo largo de todo el embarazo, siendo de vital importancia la asociación establecida en el segundo trimestre, más concretamente en la semana 20 de gestación, y en el tercer trimestre. Con RR y RAP a nivel nacional para las PM<sub>10</sub> de 1.071 (IC95%: 1.049, 1.093) y 6.63% (IC95%: 4.67, 8.51), y para el NO<sub>2</sub> de 1.150 (IC95%: 1.084, 1.220) y 13.04% (IC95%: 7.75, 18.03), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas.
- En el BPN y en el PP el impacto visto para el O<sub>3</sub> y la temperatura ha sido variable. Siendo un hecho importante para determinar su posible comportamiento biológico, al igual que ha ocurrido con el NO<sub>2</sub>, el que se haya perdido su significación estadística cuando a la variable BPN se la ha tratado como variable BPN a término.
- El ruido diurno como factor precipitante del parto de BPN, y el ruido diurno y nocturno como factores precipitantes del PP. Habiéndose establecido para estos contaminantes los riesgos más elevados en comparación con cualquier otro contaminante estudiado. Además de haberse establecido impacto como factor estresante tipo crónico a lo largo de todo el embarazo, así como al final del mismo actuando como factor estresante de carácter agudo.
- En la MFT el impacto se ha visto a más corto plazo, segundo y tercer trimestre de gestación, para los contaminantes atmosféricos de tipo químico, así como para la variable temperatura calor y temperatura frío. No habiéndose visto asociación entre la MFT y la variable ruido, posiblemente debido a la colinealidad existente entre el ruido y los contaminantes PM y NO<sub>2</sub>, por tener todos ellos en el tráfico rodado su fuente común de emisión.
- A lo largo de los nueve años (2001-2009) de duración del estudio, una disminución a nivel nacional de 10 µg/m<sup>3</sup> en la concentración de PM<sub>10</sub> evitaría hasta un total de 6105 (IC95%: 2996, 9054) nacimientos con BPN y 15860 (IC95%: 3240, 27734) nacimientos con PP, es decir, el 5% del total de nacimientos con BPN que han tenido lugar a nivel nacional, y el 13% del total de nacimientos que a nivel nacional han resultado ser PP. Y si se consiguiese disminuir en 10 µg/m<sup>3</sup> la concentración de NO<sub>2</sub> se evitaría a nivel nacional 9385 (IC95%: 2925, 15583) nacimientos con BPN y 5731 (IC95%: 436, 10681) nacimientos con PP, lo que supone para el total de España hasta el 8% del total de nacimientos que han sido de BPN y el 5% del total de nacimientos que han sido PP. Con lo que el impacto anual en relación a la contaminación urbana

sería de unos 1700 casos de BPN (alrededor de 700 casos atribuidos a las  $PM_{10}$  y 1000 al  $NO_2$ ) lo que equivale a que el 13% de los nacimientos con BPN y el 1.0% (15,490/1,594,991) del total de nacimientos que ocurren en España; y de unos 2400 casos de PP (alrededor de 1760 casos atribuido a las  $PM_{10}$  y unos 640 al  $NO_2$ ) lo que implica el 17% de los nacimientos con PP y el 1.4% (21,591/1,594,991) del total de nacimientos que se dan en España.

- La imperante necesidad, junto con la mitigación de otra serie de factores de riesgo que igualmente son facilitadores de los resultados adversos al nacimiento analizados (BPN, PP y MFT), de la toma de medidas en el ámbito de la Salud Pública de carácter principalmente estructural que fomenten la movilidad sostenible y consigan reducir la intensidad del tráfico rodado de vehículos privados en las ciudades. Así como la implementación a nivel nacional de Planes de Vigilancia en Salud ante situaciones episódicas de niveles de contaminación, similar al ya existente Plan Nacional de actuaciones preventivas de los efectos del exceso de temperaturas sobre la salud, en los que se incluya así mismo como población vulnerable a la mujer embarazada y por extensión al feto en desarrollo. Y que en la justa medida de lo posible dichos planes sean planes integrados, es decir, que tengan en cuenta los efectos sinérgicos que la contaminación y las temperaturas extremas tienen sobre la salud.

## 9. Bibliografia

---



- AEMA. “Agencia Europea de Medio Ambiente.” <https://www.eea.europa.eu/es>.
- AEMA. 2015. “El Medio Ambiente En Europa. Estado y Perspectivas 2015. Informe Síntesis.” *Agencia Europea de Medio Ambiente*. <https://doi.org/10.2800/50970>.
- AEMET. 2014. “Agencia Estatal de Meteorología.” [www.aemet.es](http://www.aemet.es).
- Alberdi, Juan Carlos, Julio Díaz, Juan Carlos Montero, and Isidro Mirón. 1998. “Daily Mortality in Madrid Community 1986-1992: Relationship with Meteorological Variables.” *European Journal of Epidemiology* 14 (6): 571–78. <https://doi.org/10.1023/a:1007498305075>.
- Arroyo, Virginia, Julio Díaz, Rocío Carmona, Cristina Ortiz, and Cristina Linares. 2016. “Impact of Air Pollution and Temperature on Adverse Birth Outcomes: Madrid, 2001–2009.” *Environmental Pollution* 218 (November): 1154–61. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.08.069>.
- Arroyo, Virginia, Julio Díaz, Cristina Ortiz, Rocío Carmona, Marc Sáez, and Cristina Linares. 2016. “Short Term Effect of Air Pollution, Noise and Heat Waves on Preterm Births in Madrid (Spain).” *Environmental Research* 145 (February): 162–68. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.034>.
- Arroyo, Virginia, Julio Díaz, P. Salvador, and Cristina Linares. 2019. “Impact of Air Pollution on Low Birth Weight in Spain: An Approach to a National Level Study.” *Environmental Research* 171 (October 2018): 69–79. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.030>.
- Arroyo, Virginia, Cristina Linares, and Julio Díaz. 2019. “Premature Births in Spain: Measuring the Impact of Air Pollution Using Time Series Analyses.” *Science of The Total Environment* 660 (April): 105–14. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.470>.
- Auger, Nathalie, Ashley I Naimi, Audrey Smargiassi, Ernest Lo, and Tom Kosatsky. 2014. “Extreme Heat and Risk of Early Delivery Among Preterm and Term Pregnancies.” *Epidemiology* 25 (3): 344–50. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000074>.
- Ayuntamiento de Madrid. 2014. “Ayuntamiento de Madrid: Red Fija de Control de La Contaminación Acústica Del Ayuntamiento de Madrid.” [http://www.mambiente.munimadrid.es/opencms/opencms/calibre/contAcustica/redes\\_control.html](http://www.mambiente.munimadrid.es/opencms/opencms/calibre/contAcustica/redes_control.html).
- Ayuntamiento de Madrid. 2017. “Plan de Calidad de Aire y Cambio Climático de Madrid.”
- Babisch, Wolfgang, and Irene van Kamp. 2009. “Exposure-Response Relationship of the Association between Aircraft Noise and the Risk of Hypertension.” *Noise & Health* 11 (44): 161–68. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.53363>.
- Backes, Carl H, Timothy Nelin, Matthew W Gorr, and Loren E Wold. 2013. “Early Life Exposure to Air Pollution: How Bad Is It?” *Toxicology Letters* 216 (1): 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.11.007>.
- Baïz, Nour, Rémy Slama, Marie-Christine Béné, Marie-Aline Charles, Marie-Nathalie Kolopp-Sarda, Antoine Magnan, Olivier Thiebaugeorges, Gilbert Faure, and Isabella Annesi-Maesano. 2011. “Maternal Exposure to Air Pollution before and during Pregnancy Related to Changes in Newborn’s Cord Blood Lymphocyte Subpopulations. The EDEN Study Cohort.” *BMC Pregnancy and Childbirth* 11 (1): 87. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-11-87>.
- Barceló, Maria Antònia, Diego Varga, Aurelio Tobias, Julio Diaz, Cristina Linares, and Marc

- Saez. 2016. "Long Term Effects of Traffic Noise on Mortality in the City of Barcelona, 2004-2007." *Environmental Research* 147: 193–206.  
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.02.010>.
- Barker, D J, C Osmond, J Golding, D Kuh, and M E Wadsworth. 1989. "Growth in Utero, Blood Pressure in Childhood and Adult Life, and Mortality from Cardiovascular Disease." *BMJ* 298 (6673): 564–67. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6673.564>.
- Basu, Rupa, Brian Malig, and Bart Ostro. 2010. "High Ambient Temperature and the Risk of Preterm Delivery." *American Journal of Epidemiology* 172 (10): 1108–17.  
<https://doi.org/10.1093/aje/kwq170>.
- Bell, Michelle L., Kathleen Belanger, Keita Ebisu, Janneane F. Gent, and Brian P. Leaderer. 2012. "Relationship between Birth Weight and Exposure to Airborne Fine Particulate Potassium and Titanium during Gestation." *Environmental Research* 117 (August): 83–89.  
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.05.004>.
- Beltran, Alyssa, Jun Wu, and Olivier Laurent. 2013. "Associations of Meteorology with Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review of Preeclampsia, Preterm Birth and Birth Weight." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11 (1): 91–172. <https://doi.org/10.3390/ijerph110100091>.
- Bhattacharya, Sohinee, Gordon James Prescott, Lisa Iversen, Doris Campbell, William Cairns Stewart Smith, and Philip Christopher Hannaford. 2012. "Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Health and Mortality : A Record Linkage Study." <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2011.08.116>.
- Blencowe, Hannah, Simon Cousens, Doris Chou, Mikkell Oestergaard, Lale Say, Ann-Beth Moller, Mary Kinney, Joy Lawn, and Born Too Soon Preterm Birth Action Group. 2013. "Born Too Soon: The Global Epidemiology of 15 Million Preterm Births." *Reproductive Health* 10 Suppl 1: S2. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>.
- BOE. 2007. "LEY 34/2007, de 15 de Noviembre, de Calidad Del Aire y Protección de La Atmósfera." *Boletín Oficial Del Estado*.
- Bonzini, M, M Carugno, P Grillo, Carolina Mensi, P A Bertazzi, and Angela Cecilia Pesatori. 2010. "Impact of Ambient Air Pollution on Birth Outcomes: Systematic Review of the Current Evidences." *La Medicina Del Lavoro* 101 (5): 341–63.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105590>.
- Brauer, Michael, Cornel Lencar, Lillian Tamburic, Mieke Koehoorn, Paul Demers, and Catherine Karr. 2008. "A Cohort Study of Traffic-Related Air Pollution Impacts on Birth Outcomes." *Environmental Health Perspectives* 116 (5): 680–86.  
<https://doi.org/10.1289/ehp.10952>.
- Bruckner, James V. 2000. "Differences in Sensitivity of Children and Adults to Chemical Toxicity: The NAS Panel Report." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 31 (3): 280–85. <https://doi.org/10.1006/rtph.2000.1393>.
- Burton, Graham J., and Hong-Wa Yung. 2011. "Endoplasmic Reticulum Stress in the Pathogenesis of Early-Onset Pre-Eclampsia." *Pregnancy Hypertension* 1 (1–2): 72–78.  
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2010.12.002>.
- Burton, Graham J, and Eric Jauniaux. 2011. "Oxidative Stress." *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 25 (3): 287–99.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>.

- Cárdenas, Francisco. 2008. "Bienestar Social y Movilidad En Las Áreas Metropolitanas. La Experiencia de Las Grandes Ciudades En España." *Revista de Instituto de Estudios Económicos* 4: 211–28.
- Carmona, R., J. Díaz, I.J. Mirón, C. Ortiz, I. León, and C. Linares. 2016. "Geographical Variation in Relative Risks Associated with Cold Waves in Spain: The Need for a Cold Wave Prevention Plan." *Environment International* 88 (March): 103–11. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.12.027>.
- Carmona, R., J. Díaz, I.J. Mirón, C. Ortiz, M.Y. Luna, and C. Linares. 2016. "Mortality Attributable to Extreme Temperatures in Spain: A Comparative Analysis by City." *Environment International* 91 (May): 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.02.018>.
- Carmona, R, C Linares, C Ortiz, I J Mirón, M Y Luna, and J Díaz. 2017. "Spatial Variability in Threshold Temperatures of Heat Wave Mortality: Impact Assessment on Prevention Plans." *International Journal of Environmental Health Research* 27 (6): 463–75. <https://doi.org/10.1080/09603123.2017.1379056>.
- Carolan-Olah, Mary, and Dorota Frankowska. 2014. "High Environmental Temperature and Preterm Birth: A Review of the Evidence." *Midwifery* 30 (1): 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2013.01.011>.
- Carvalho, Mariana A, Lisandra S Bernardes, Karen Hettfleisch, Luciana D M Pastro, Sandra E Vieira, Silvia R D M Saldiva, Paulo H N Saldiva, and Rossana P V Francisco. 2016. "Associations of Maternal Personal Exposure to Air Pollution on Fetal Weight and Fetoplacental Doppler: A Prospective Cohort Study." *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 62: 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.04.013>.
- Casanueva, Esther, and Fernando E Viteri. 2003. "Iron and Oxidative Stress in Pregnancy." *The Journal of Nutrition* 133 (5 Suppl 2): 1700S–1708S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1700S>.
- Caudri, Daan, Alet Wijga, Ulrike Gehring, Henriette A. Smit, Bert Brunekreef, Marjan Kerkhof, Maarten Hoekstra, Jorrit Gerritsen, and Johan C. De Jongste. 2007. "Respiratory Symptoms in the First 7 Years of Life and Birth Weight at Term: The PIAMA Birth Cohort." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 175 (10): 1078–85. <https://doi.org/10.1164/rccm.200610-1441OC>.
- Chan, Emily, Jesus Serrano, Li Chen, David M Stieb, Michael Jerrett, and Alvaro Osornio-Vargas. 2015. "Development of a Canadian Socioeconomic Status Index for the Study of Health Outcomes Related to Environmental Pollution." *BMC Public Health* 15 (July): 714. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1992-y>.
- Charlton, Francesca, Jane Tooher, Kerry Anne Rye, and Annemarie Hennessy. 2014. "Cardiovascular Risk, Lipids and Pregnancy: Preeclampsia and the Risk of Later Life Cardiovascular Disease." *Heart Lung and Circulation*. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.10.087>.
- Chen, Esther, Denis Zmirou-Navier, Cindy Padilla, and Séverine Deguen. 2014. "Effects of Air Pollution on the Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-Analysis." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11 (8): 7642–68. <https://doi.org/10.3390/ijerph110807642>.
- Chen, Gongbo, Yuming Guo, Michael J. Abramson, Gail Williams, and Shanshan Li. 2018. "Exposure to Low Concentrations of Air Pollutants and Adverse Birth Outcomes in Brisbane, Australia, 2003–2013." *Science of the Total Environment* 622–623: 721–26.

- <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.050>.
- Clemente, Diana B.P., Maribel Casas, Bram G Janssen, Aitana Lertxundi, Loreto Santa-Marina, Carmen Iñiguez, Sabrina Llop, et al. 2017. “Prenatal Ambient Air Pollution Exposure, Infant Growth and Placental Mitochondrial DNA Content in the INMA Birth Cohort.” *Environmental Research* 157 (August): 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.05.018>.
- Clemente, Diana B.P., Maribel Casas, Nadia Vilahur, Haizea Begiristain, Mariona Bustamante, Anne-Elie Carsin, Mariana F Fernández, et al. 2016. “Prenatal Ambient Air Pollution, Placental Mitochondrial DNA Content, and Birth Weight in the INMA (Spain) and ENVIRONAGE (Belgium) Birth Cohorts.” *Environmental Health Perspectives* 124 (5): 659–65. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408981>.
- Cohen, Aaron J., Michael Brauer, Richard Burnett, H. Ross Anderson, Joseph Frostad, Kara Estep, Kalpana Balakrishnan, et al. 2017. “Estimates and 25-Year Trends of the Global Burden of Disease Attributable to Ambient Air Pollution: An Analysis of Data from the Global Burden of Diseases Study 2015.” *The Lancet* 389 (10082): 1907–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30505-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30505-6).
- Coker, Eric, Jokay Ghosh, Michael Jerrett, Virgilio Gomez-Rubio, Bernardo Beckerman, Myles Cockburn, Silvia Liverani, et al. 2015. “Modeling Spatial Effects of PM<sub>2.5</sub> on Term Low Birth Weight in Los Angeles County.” *Environmental Research* 142: 354–64. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.044>.
- Comisión Interministerial. 2019. “Plan Nacional de Actuaciones Preventivas Sobre Los Efectos Del Exceso de Temperaturas Sobre La Salud. Año 2019.”
- Comisión de las Comunidades Europeas. 1996. “Política Futura de Lucha Contra El Ruido. Libro Verde de La Comisión Europea.”
- Commission, European. 2014. “Guidelines. Developing and Implementing a Sustainable Urban Mobility Plan.” *European Commission*, 150. [http://www.eltis.org/sites/eltis/files/sump\\_guidelines\\_en.pdf](http://www.eltis.org/sites/eltis/files/sump_guidelines_en.pdf).
- Commission European. 2014. “Living Well, within the Limits of Our Planet. 7th EAP – the New General Union Environment Action Programme to 2020.” *EU Publications - Directorate General for the Environment*, 37. <https://doi.org/10.2779/57220>.
- Coste, J, and A Spira. 1991. “Proportion of Cases Attributable to Public Health: Definition(s), Estimation(s) and Interpretation.” *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique* 39 (4): 399–411. <http://eurpub.oxfordjournals.org/content/eurpub/17/2/214.full.pdf>.
- Curran, Jason. 2014. “Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Perinatal Health Results and Discussion Perinatal Mortality Is Defined as Fetal Deaths Beginning At,” no. April: 1–15.
- Dadvand, Payam, Bart Ostro, Francesc Figueras, Maria Foraster, Xavier Basagaña, Antònia Valentín, David Martinez, et al. 2014. “Residential Proximity to Major Roads and Term Low Birth Weight: The Roles of Air Pollution, Heat, Noise, and Road-Adjacent Trees.” *Epidemiology* 25 (4): 518–25. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000107>.
- Dadvand, Payam, Jennifer Parker, Michelle L Bell, Matteo Bonzini, Michael Brauer, Lyndsey A Darrow, Ulrike Gehring, et al. 2013. “Maternal Exposure to Particulate Air Pollution and Term Birth Weight: A Multi-Country Evaluation of Effect and Heterogeneity.” *Environmental Health Perspectives* 121 (3): 267–373.

- <https://doi.org/10.1289/ehp.1205575>.
- Damian J. Royo MA. 2009. *Método Epidemiológico*. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad - Instituto de Salud Carlos III. <http://hdl.handle.net/20.500.12105/5271>.
- Dancause, Kelsey N, David P. Laplante, Carolina Oremus, Sarah Fraser, Alain Brunet, and Suzanne King. 2011. "Disaster-Related Prenatal Maternal Stress Influences Birth Outcomes: Project Ice Storm." *Early Human Development* 87 (12): 813–20. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.06.007>.
- Deguen, Séverine, and Denis Zmirou-Navier. 2010. "Social Inequalities Resulting from Health Risks Related to Ambient Air Quality - A European Review." *European Journal of Public Health* 20 (1): 27–35. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp220>.
- Delnord, Marie, Béatrice Blondel, and Jennifer Zeitlin. 2015. "What Contributes to Disparities in the Preterm Birth Rate in European Countries?" *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 27 (2): 133–42. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000156>.
- DGT. 2015. *Informe General Dirección General de Tráfico: Parque de Vehículos 2015 Municipio de Madrid*. [www.dgt.es/](http://www.dgt.es/).
- Díaz, J., R. García, P. Ribera, J. C. Alberdi, E. Hernández, M. S. Pajares, and A. Otero. 1999. "Modeling of Air Pollution and Its Relationship with Mortality and Morbidity in Madrid, Spain." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 72 (6): 366–76. <https://doi.org/10.1007/s004200050388>.
- Díaz, J, R Carmona, I.J. Mirón, C Ortiz, I León, and C Linares. 2015. "Geographical Variation in Relative Risks Associated with Heat: Update of Spain's Heat Wave Prevention Plan." *Environment International* 85 (December): 273–83. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.022>.
- Díaz, Julio, Virginia Arroyo, Cristina Ortiz, Rocío Carmona, and Cristina Linares. 2016. "Effect of Environmental Factors on Low Weight in Non-Premature Births: A Time Series Analysis." Edited by Sari Helena Räisänen. *PLOS ONE* 11 (10): e0164741. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164741>.
- Díaz, Julio, Rocío Carmona, I.J. Mirón, Cristina Ortiz, and Cristina Linares. 2015. "Comparison of the Effects of Extreme Temperatures on Daily Mortality in Madrid (Spain), by Age Group: The Need for a Cold Wave Prevention Plan." *Environmental Research* 143 (Pt A): 186–91. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.10.018>.
- Díaz, Julio, A. Jordán, R. García, C. López, J. C. Alberdi, E. Hernández, and A. Otero. 2002. "Heat Waves in Madrid 1986-1997: Effects on the Health of the Elderly." *International Archives of Occupational and Environmental Health* 75 (3): 163–70. <https://doi.org/10.1007/s00420-001-0290-4>.
- Díaz, Julio, and Cristina Linares. 2015. "Efectos En Salud Del Ruido de Tráfico: Más Allá de Las 'Molestias.'" *Revista de Salud Ambiental* 15 (2): 121–31. <http://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/viewFile/709/714>.
- Díaz, Julio, Cristina Linares, Rocío Carmona, Ana Russo, Cristina Ortiz, Pedro Salvador, and Ricardo Machado Trigo. 2017. "Saharan Dust Intrusions in Spain: Health Impacts and Associated Synoptic Conditions." *Environmental Research* 156: 455–67. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.047>.
- Díaz, Julio, and Cristina Linares Gil. 2016. "Traffic Noise and Adverse Birth Outcomes in

- Madrid.” *Epidemiology* 27 (1): e2–3. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000406>.
- Díaz, Julio, Pablo Martínez-Martín, Carmen Rodríguez-Blázquez, Blanca Vázquez, Maria João Forjaz, Cristina Ortiz, Rocío Carmona, and Cristina Linares. 2018. “Short-Term Association between Road Traffic Noise and Healthcare Demand Generated by Parkinson’s Disease in Madrid, Spain.” *Gaceta Sanitaria* 32 (6): 553–58. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.01.005>.
- Díaz, Julio, Cristina Ortiz, Isabel Falcón, Coral Salvador, and Cristina Linares. 2018. “Short-Term Effect of Tropospheric Ozone on Daily Mortality in Spain.” *Atmospheric Environment* 187 (August): 107–16. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.05.059>.
- Dibben, Chris, and Tom Clemens. 2015. “Place of Work and Residential Exposure to Ambient Air Pollution and Birth Outcomes in Scotland, Using Geographically Fine Pollution Climate Mapping Estimates.” *Environmental Research* 140 (July): 535–41. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.05.010>.
- Dreiling, Charles E., Franklin S. Carman, and David E. Brown. 2010. “Maternal Endocrine and Fetal Metabolic Responses to Heat Stress.” *Journal of Dairy Science* 74 (1): 312–27. [https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302\(91\)78175-7](https://doi.org/10.3168/jds.s0022-0302(91)78175-7).
- Duncan, Greg J, and Katherine Magnuson. 2013. “Investing in Preschool Programs.” *Journal of Economic Perspectives* 27 (2): 109–32. <https://doi.org/10.1257/jep.27.2.109>.
- Dunkel Schetter, Christine, and Lynlee Tanner. 2012. “Anxiety, Depression and Stress in Pregnancy: Implications for Mothers, Children, Research, and Practice.” *Current Opinion in Psychiatry* 25 (2): 141–48. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283503680>.
- Dzhambov, Angel M, Donka D Dimitrova, and Elena D Dimitrakova. 2014. “Noise Exposure during Pregnancy, Birth Outcomes and Fetal Development: Meta-Analyses Using Quality Effects Model.” *Folia Medica* 56 (3): 204–14. <https://doi.org/10.1097/00007611-199209000-00019>.
- Dzhambov, Angel M, and Peter Lercher. 2019. “Road Traffic Noise Exposure and Birth Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis.” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16 (14): 2522. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142522>.
- Ecologistas en Acción. 2018. “La Calidad Del Aire En El Estado Español Durante 2018.” *Ecologistas En Acción*.
- Ecologistas en Acción. 2015. “La Calidad Del Aire En La Ciudad de Madrid En 2015.” [http://www.ecologistasenaccion.org/IMG/pdf/informe\\_calidad\\_aire\\_2011.pdf](http://www.ecologistasenaccion.org/IMG/pdf/informe_calidad_aire_2011.pdf).
- Ecologistas en Acción. 2019. “La Contaminación Por Ozono En El Estado Español Durante 2018.” *Ecologistas En Acción*.
- EEA. 2019. “Air Quality in Europe.” *European Environment Agency*. <https://doi.org/10.2800/822355>.
- Erickson, Anders C, and Laura Arbour. 2014. “The Shared Pathoetiological Effects of Particulate Air Pollution and the Social Environment on Fetal-Placental Development.” *Journal of Environmental and Public Health* 2014: 901017. <https://doi.org/10.1155/2014/901017>.
- Ernst, Gesina D S, Layla L de Jonge, Albert Hofman, Jan Lindemans, Henk Russcher, Eric A P Steegers, and Vincent W V Jaddoe. 2011. “C-Reactive Protein Levels in Early Pregnancy,

- Fetal Growth Patterns, and the Risk for Neonatal Complications: The Generation R Study.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 205 (2): 132.e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.049>.
- Estarlich, Marisa, Ferran Ballester, Inmaculada Aguilera, Ana Fernández-Somoano, Aitana Lertxundi, Sabrina Llop, Carmen Freire, et al. 2011. “Residential Exposure to Outdoor Air Pollution during Pregnancy and Anthropometric Measures at Birth in a Multicenter Cohort in Spain.” *Environmental Health Perspectives* 119 (9): 1333–38. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002918>.
- Estarlich, Marisa, Ferran Ballester, Payam Davdand, Sabrina Llop, Ana Esplugues, Ana Fernández-Somoano, Aitana Lertxundi, et al. 2016. “Exposure to Ambient Air Pollution during Pregnancy and Preterm Birth: A Spanish Multicenter Birth Cohort Study.” *Environmental Research* 147 (May): 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.037>.
- Euro-Peristat Project. 2013. *European Perinatal Health Report. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010*. <http://www.europeristat.com/images/doc/Peristat2013V2.pdf>.
- Euro-Peristat Project. 2018. *European Perinatal Health Report: Core Indicators of the Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2015*. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1415927>.
- European Commission. 2006. “Urban Sprawl in Europe - The Ignored Challenge.” *European Environment Agency*. <https://doi.org/10.1080/02697451003740312>.
- European Environment Agency. 2014. *Costs of Air Pollution from European Industrial Facilities 2008–2012 — an Updated Assessment. EEA Technical Report*. Vol. 20. <https://doi.org/10.2800/23502>.
- European health for all database, Copenhagen. 2003. “European Health for All Database, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.” <http://data.euro.who.int/hfad/>.
- European Health Perinatal Report. 2014. “European Health Perinatal Report 2014.” *European Health Perinatal Report* Health and. [www.europeristat.com](http://www.europeristat.com).
- Europeo, Parlamento. 2008. “Official Journal of the European Union. Directive 2008/50 CE of the European Parliament and Council of 21 May 2008 on Ambient Air Quality and Cleaner Air for Europe.” <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:312:0003:01:ES:HTML>.
- Ferguson, Kelly K., Marie S. O’Neill, and John D. Meeker. 2013. “Environmental Contaminant Exposures and Preterm Birth: A Comprehensive Review.” *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B* 16 (2): 69–113. <https://doi.org/10.1080/10937404.2013.775048>.
- Ferguson, Kelly K, Thomas F McElrath, Yin-Hsiu Chen, Bhramar Mukherjee, and John D Meeker. 2014. “Longitudinal Profiling of Inflammatory Cytokines and C-Reactive Protein during Uncomplicated and Preterm Pregnancy.” *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)* 72 (3): 326–36. <https://doi.org/10.1111/aji.12265>.
- Fernández-Somoano, Ana, Sabrina Llop, Inmaculada Aguilera, Ibon Tamayo-Uria, María Dolores Martínez, Maria Foraster, Ferran Ballester, and Adonina Tardón. 2015. “Annoyance Caused by Noise and Air Pollution during Pregnancy: Associated Factors and Correlation with Outdoor No<sub>2</sub> and Benzene Estimations.” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 12 (6): 7044–58.

- <https://doi.org/10.3390/ijerph120607044>.
- Figa-Talamanca, I. 2006. "Occupational Risk Factors and Reproductive Health of Women." *Occupational Medicine* 56 (8): 521–31. <https://doi.org/10.1093/occmed/kql114>.
- Forouzanfar, Mohammad H., Ashkan Afshin, Lily T. Alexander, H. Ross Anderson, Zulfiqar A. Bhutta, Stan Biryukov, Michael Brauer, et al. 2016. "Global, Regional, and National Comparative Risk Assessment of 79 Behavioural, Environmental and Occupational, and Metabolic Risks or Clusters of Risks, 1990–2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015." *The Lancet* 388 (10053): 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
- Gehring, Ulrike, Lillian Tamburic, Hind Sbihi, Hugh W Davies, and Michael Brauer. 2014. "Impact of Noise and Air Pollution on Pregnancy Outcomes." *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 25 (3): 351–58. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000073>.
- Gehring, Ulrike, Alet H. Wijga, Paul Fischer, Johan C. de Jongste, Marjan Kerkhof, Gerard H. Koppelman, Henriette A. Smit, and Bert Brunekreef. 2011. "Traffic-Related Air Pollution, Preterm Birth and Term Birth Weight in the PIAMA Birth Cohort Study." *Environmental Research* 111 (1): 125–35. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.10.004>.
- Gemma, Carolina, Silvia Sookoian, Jorge Alvaríñas, Silvia I García, Laura Quintana, Diego Kanevsky, Claudio D González, and Carlos J Pirola. 2006. "Mitochondrial DNA Depletion in Small- and Large-for-Gestational-Age Newborns." *Obesity (Silver Spring, Md.)* 14 (12): 2193–99. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.257>.
- George E. P. Box, Gwilym M. Jenkins, Gregory C. Reinsel, Greta M. Ljung. 2015. *Time Series Analysis: Forecasting and Control, 5th Edition*. Wiley.
- Ghosh, Jo Kay C, Michelle Wilhelm, Jason Su, Daniel Goldberg, Myles Cockburn, Michael Jerrett, and Beate Ritz. 2012. "Assessing the Influence of Traffic-Related Air Pollution on Risk of Term Low Birth Weight on the Basis of Land-Use-Based Regression Models and Measures of Air Toxics." *American Journal of Epidemiology* 175 (12): 1262–74. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr469>.
- Gobierno Vasco Eusko Jaurlaritza. 2012. "Guía de Buenas Prácticas Para La Elaboración de Modelos de Dispersión 2012."
- Goldenberg, Robert L, Jennifer F Culhane, Jay D Iams, and Roberto Romero. 2008. "Epidemiology and Causes of Preterm Birth." *Lancet (London, England)* 371 (9606): 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4).
- Goldman, L R, and S Koduru. 2000. "Chemicals in the Environment and Developmental Toxicity to Children: A Public Health and Policy Perspective." *Environmental Health Perspectives* 108 Suppl (3): 443–48.
- Gouveia, N, S A Bremner, and H M D Novaes. 2004. "Association between Ambient Air Pollution and Birth Weight in São Paulo, Brazil." *Journal of Epidemiology and Community Health* 58 (1): 11–17. <https://doi.org/10.1136/095951860401430005X>.
- Gray, Simone C, Sharon E Edwards, Bradley D Schultz, and Marie Lynn Miranda. 2014. "Assessing the Impact of Race, Social Factors and Air Pollution on Birth Outcomes: A Population-Based Study." *Environmental Health* 13 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-4>.
- Green, Rochelle, Varada Sarovar, Brian Malig, and Rupa Basu. 2015. "Association of Stillbirth



- With Ambient Air Pollution in a California Cohort Study.” *American Journal of Epidemiology* 181 (11): 874–82. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu460>.
- Grevendonk, Lotte, Bram G Janssen, Charlotte Vanpoucke, Wouter Lefebvre, Mirjam Hoxha, Valentina Bollati, and Tim S Nawrot. 2016. “Mitochondrial Oxidative DNA Damage and Exposure to Particulate Air Pollution in Mother-Newborn Pairs.” *Environmental Health : A Global Access Science Source* 15 (January): 10. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0095-2>.
- Grippo, Alexandra, Jun Zhang, Li Chu, Yanjun Guo, Lihua Qiao, Ajay A. Myneni, and Lina Mu. 2018. “Air Pollution Exposure during Pregnancy and Spontaneous Abortion and Stillbirth.” *Reviews on Environmental Health* 33 (3): 247–64. <https://doi.org/10.1515/reveh-2017-0033>.
- Guxens, Mònica, Raquel Garcia-Esteban, Lise Giorgis-Allemand, Joan Forns, Chiara Badaloni, Ferran Ballester, Rob Beelen, et al. 2014. “Air Pollution during Pregnancy and Childhood Cognitive and Psychomotor Development: Six European Birth Cohorts.” *Epidemiology* 25 (5): 636–47. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000133>.
- Guxens, Mònica, Małgorzata J. Lubczyńska, Ryan L. Muetzel, Albert Dalmau-Bueno, Vincent W.V. Jaddoe, Gerard Hoek, Aad van der Lugt, et al. 2018. “Air Pollution Exposure During Fetal Life, Brain Morphology, and Cognitive Function in School-Age Children.” *Biological Psychiatry* 84 (4): 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.01.016>.
- Gynecologists, American College of Obstetricians and. 1995. “American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. ACOG Technical Bulletin.” *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 206 (50): 303–13.
- Ha, Sandie, Hui Hu, Jeffrey Roth, Haidong Kan, and Xiaohui Xu. 2015. “Original Contribution Associations Between Residential Proximity to Power Plants and Adverse Birth Outcomes” 182 (3): 215–24. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv042>.
- Ha, Sandie, Hui Hu, Dikea Roussos-Ross, Kan Haidong, Jeffrey Roth, and Xiaohui Xu. 2014. “The Effects of Air Pollution on Adverse Birth Outcomes.” *Environmental Research* 134 (October): 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.08.002>.
- Hackley, Barbara, Abigail Feinstein, and Jane Dixon. 2007. “Air Pollution: Impact on Maternal and Perinatal Health.” *Journal of Midwifery & Women’s Health* 52 (5): 435–43. <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2007.03.020>.
- Hampel, Regina, Johanna Lepeule, Alexandra Schneider, Sébastien Bottagisi, Marie Aline Charles, Pierre Ducimetière, Annette Peters, and Rémy Slamab. 2011. “Short-Term Impact of Ambient Air Pollution and Air Temperature on Blood Pressure among Pregnant Women.” *Epidemiology* 22 (5): 671–79. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318226e8d6>.
- Hannam, Kimberly, Roseanne McNamee, Philip Baker, Colin Sibley, and Raymond Agius. 2014. “Air Pollution Exposure and Adverse Pregnancy Outcomes in a Large UK Birth Cohort: Use of a Novel Spatio-Temporal Modelling Technique.” *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 40 (5): 518–30. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3423>.
- Hao, Yongping, Heather Strosnider, Lina Balluz, and Judith R Qualters. 2016. “Geographic Variation in the Association between Ambient Fine Particulate Matter (PM<sub>2.5</sub>) and Term Low Birth Weight in the United States.” *Environmental Health Perspectives* 124 (2): 250–55. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408798>.
- Harris, Gerald, W Douglas Thompson, Edward Fitzgerald, and Daniel Wartenberg. 2014. “The

- Association of PM(2.5) with Full Term Low Birth Weight at Different Spatial Scales.” *Environmental Research* 134 (October): 427–34.  
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.034>.
- Havard, Sabrina, Séverine Deguen, Denis Zmirou-Navier, Charles Schillinger, and Denis Bard. 2009. “Traffic-Related Air Pollution and Socioeconomic Status: A Spatial Autocorrelation Study to Assess Environmental Equity on a Small-Area Scale.” *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 20 (2): 223–30. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819464e1>.
- Hertel, Sabine, Anja Viehmann, Susanne Moebus, Klaus Mann, Martina Bröcker-Preuss, Stefan Möhlenkamp, Michael Nonnemacher, et al. 2010. “Influence of Short-Term Exposure to Ultrafine and Fine Particles on Systemic Inflammation.” *European Journal of Epidemiology* 25 (8): 581–92. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9477-x>.
- Hjortebjerg, Dorrit, Anne Marie Nybo Andersen, Matthias Ketznel, Marie Pedersen, Ole Raaschou-Nielsen, and Mette Sørensen. 2016. “Associations between Maternal Exposure to Air Pollution and Traffic Noise and Newborn’s Size at Birth: A Cohort Study.” *Environment International* 95 (October): 1–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.07.003>.
- Hobel, Calvin, and Jennifer Culhane. 2003. “Role of Psychosocial and Nutritional Stress on Poor Pregnancy Outcome.” *The Journal of Nutrition* 133 (5 Suppl 2): 1709S–1717S.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730488>.
- Hohmann, Cynthia, Linus Grabenhenrich, Yvonne de Kluizenaar, Christina Tischer, Joachim Heinrich, Chih-Mei Chen, Carel Thijs, Mark Nieuwenhuijsen, and Thomas Keil. 2013. “Health Effects of Chronic Noise Exposure in Pregnancy and Childhood: A Systematic Review Initiated by ENRIECO.” *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 216 (3): 217–29. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.06.001>.
- Hoogendoorn, Bastiaan, Kelly Berube, Clive Gregory, Tim Jones, Keith Sexton, Paul Brennan, Ian A. Brewis, et al. 2012. “Gene and Protein Responses of Human Lung Tissue Explants Exposed to Ambient Particulate Matter of Different Sizes.” *Inhalation Toxicology* 24 (14): 966–75. <https://doi.org/10.3109/08958378.2012.742600>.
- Hooven, Edith H van den, Yvonne de Kluizenaar, Frank H. Pierik, Albert Hofman, Sjoerd W. van Ratingen, Peter Y.J. Zandveld, Johan P. Mackenbach, Eric A.P. Steegers, Henk M.E. Miedema, and Vincent W.V. Jaddoe. 2011. “Air Pollution, Blood Pressure, and the Risk of Hypertensive Complications During Pregnancy.” *Hypertension* 57 (3): 406–12.  
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164087>.
- Hooven, Edith H van den, Yvonne de Kluizenaar, Frank H Pierik, Albert Hofman, Sjoerd W van Ratingen, Peter Y.J. Zandveld, Jan Lindemans, et al. 2012. “Chronic Air Pollution Exposure during Pregnancy and Maternal and Fetal C-Reactive Protein Levels: The Generation R Study.” *Environmental Health Perspectives* 120 (5): 746–51.  
<https://doi.org/10.1289/ehp.1104345>.
- Hooven, Edith H van den, Frank H. Pierik, Yvonne de Kluizenaar, Sten P. Willemsen, Albert Hofman, Sjoerd W. van Ratingen, Peter Y.J. Zandveld, et al. 2012. “Air Pollution Exposure During Pregnancy, Ultrasound Measures of Fetal Growth, and Adverse Birth Outcomes: A Prospective Cohort Study.” *Environmental Health Perspectives* 120 (1): 150–56. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003316>.
- Hooven, Edith H van den, Frank H Pierik, Yvonne de Kluizenaar, Albert Hofman, Sjoerd W van Ratingen, Peter Y.J. Zandveld, Henk Russcher, et al. 2012. “Air Pollution Exposure and Markers of Placental Growth and Function: The Generation R Study.” *Environmental*

- Health Perspectives* 120 (12): 1753–59. <https://doi.org/10.1289/ehp.1204918>.
- Howson, Christopher P, Mary V Kinney, and Joy E Lawn. 2012. “Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.” *WHO*. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S1>.
- Hu, Hui, Sandie Ha, and Xiaohui Xu. 2017. “Ozone and Hypertensive Disorders of Pregnancy in Florida: Identifying Critical Windows of Exposure.” *Environmental Research* 153 (February): 120–25. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.12.002>.
- Hystad, Perry, Hugh W Davies, Lawrence Frank, Josh Van Loon, Ulrike Gehring, Lillian Tamburic, and Michael Brauer. 2014. “Residential Greenness and Birth Outcomes: Evaluating the Influence of Spatially Correlated Built-Environment Factors.” *Environmental Health Perspectives* 122 (10): 1095–1102. <https://doi.org/10.1289/ehp.1308049>.
- INE. 2013. “Instituto Nacional de Estadística.” [www.ine.es](http://www.ine.es).
- INE. 2015. “INE 2015. Movimiento Natural de La Población. Fenómenos Demográficos.”
- INE. 2018. “INE. Instituto Nacional de Estadística, 2018.” [www.ine.es](http://www.ine.es).
- Iñiguez, Carmen, Ferran Ballester, Marisa Estarlich, Ana Esplugues, Mario Murcia, Sabrina Llop, Alfredo Plana, Rubén Amorós, and Marisa Rebagliato. 2012. “Prenatal Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Fetal Growth in a Cohort of Pregnant Women.” *Occupational and Environmental Medicine* 69 (10): 736–44. <https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100550>.
- Iñiguez, Carmen, Ana Esplugues, Jordi Sunyer, Mikel Basterrechea, Ana Fernández-Somoano, Olga Costa, Marisa Estarlich, et al. 2016. “Prenatal Exposure to NO<sub>2</sub> and Ultrasound Measures of Fetal Growth in the Spanish INMA Cohort.” *Environmental Health Perspectives* 124 (2): 235–42. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409423>.
- IPCC. “Intergovernmental Panel on Climate Change (Grupo Intergubernamental de Expertos Sobre Cambio Climático).”
- IPCC. 2014. *Climate Change 2013 - The Physical Science Basis*. Edited by Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324>.
- IPCC. 2018. *Calentamiento Global de 1.5 °C*. <https://www.ipcc.ch/sr15/>.
- Jacobs, Milena, Guicheng Zhang, Shu Chen, Ben Mullins, Michelle Bell, Lan Jin, Yuming Guo, Rachel Huxley, and Gavin Pereira. 2017. “The Association between Ambient Air Pollution and Selected Adverse Pregnancy Outcomes in China: A Systematic Review.” *The Science of the Total Environment* 579 (February): 1179–92. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.11.100>.
- Janssen, Bram G., Elke Munters, Nicky Pieters, Karen Smeets, Bianca Cox, Ann Cuypers, Frans Fierens, et al. 2012. “Placental Mitochondrial DNA Content and Particulate Air Pollution during in Utero Life.” *Environmental Health Perspectives* 120 (9): 1346–52. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104458>.
- Janssen, Bram G, Hyang-Min Byun, Wilfried Gyselaers, Wouter Lefebvre, Andrea A Baccarelli, and Tim S Nawrot. 2015. “Placental Mitochondrial Methylation and Exposure to Airborne Particulate Matter in the Early Life Environment: An ENVIRONAGE Birth Cohort Study.” *Epigenetics* 10 (6): 536–44. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1048412>.

- Janssen, Bram G, Hyang-Min Byun, Harry A Roels, Wilfried Gyselaers, Joris Penders, Andrea A Baccarelli, and Tim S Nawrot. 2017. "Regulating Role of Fetal Thyroid Hormones on Placental Mitochondrial DNA Methylation: Epidemiological Evidence from the ENVIRONAGE Birth Cohort Study." *Clinical Epigenetics* 9: 66. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0366-y>.
- Janssen, Bram G, Lode Godderis, Nicky Pieters, Katrien Poels, Michał Kiciński, Ann Cuypers, Frans Fierens, et al. 2013. "Placental DNA Hypomethylation in Association with Particulate Air Pollution in Early Life." *Particle and Fibre Toxicology* 10 (1): 22. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-10-22>.
- Janssen, Bram G, Nelly D Saenen, Harry A Roels, Narjes Madhloum, Wilfried Gyselaers, Wouter Lefebvre, Joris Penders, Charlotte Vanpoucke, Karen Vrijens, and Tim S Nawrot. 2017. "Fetal Thyroid Function, Birth Weight, and in Utero Exposure to Fine Particle Air Pollution: A Birth Cohort Study." *Environmental Health Perspectives* 125 (4): 699–705. <https://doi.org/10.1289/EHP508>.
- Jauniaux, E, and G J Burton. 2016. "The Role of Oxidative Stress in Placental-Related Diseases of Pregnancy." *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de La Reproduction* 45 (8): 775–85. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.012>.
- Ji, Xinhua, Xia Meng, Cong Liu, Renjie Chen, Yihui Ge, Lena Kan, Qingyan Fu, Weihua Li, Lap Ah Tse, and Haidong Kan. 2019. "Nitrogen Dioxide Air Pollution and Preterm Birth in Shanghai, China." *Environmental Research* 169 (November 2018): 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.007>.
- Jiménez, E, C Linares, L.F. Rodríguez, M.J. Bleda, and J Díaz. 2009. "Short-Term Impact of Particulate Matter (PM<sub>2.5</sub>) on Daily Mortality among the over-75 Age Group in Madrid (Spain)." *Science of The Total Environment* 407 (21): 5486–92. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.06.038>.
- Johnson, Sarah, Jennifer F Bobb, Kazuhiko Ito, David A Savitz, Beth Elston, Jessie L C Shmool, Francesca Dominici, Zev Ross, Jane E Clougherty, and Thomas Matte. 2016. "Ambient Fine Particulate Matter, Nitrogen Dioxide, and Preterm Birth in New York City." *Environmental Health Perspectives*, no. February (February). <https://doi.org/10.1289/ehp.1510266>.
- Kannan, Srimathi, Dawn P Misra, J Timothy Dvonch, and Ambika Krishnakumar. 2006. "Exposures to Airborne Particulate Matter and Adverse Perinatal Outcomes: A Biologically Plausible Mechanistic Framework for Exploring Potential." *Ciencia & Saude Coletiva* 12 (6): 1591–1602. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232007000600020>.
- Katsouyanni, Klea, and Antonis Analitis. 2009. "Investigating the Synergistic Effects Between Meteorological Variables and Air Pollutants: Results from the European PHEWE, EUROHEAT and CIRCE Projects." *Epidemiology* 20 (6): S264. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000362883.27030.8f>.
- Katz, Joanne, Anne CC Lee, Naoko Kozuki, Joy E Lawn, Simon Cousens, Hannah Blencowe, Majid Ezzati, et al. 2013. "Mortality Risk in Preterm and Small-for-Gestational-Age Infants in Low-Income and Middle-Income Countries: A Pooled Country Analysis." *The Lancet* 382 (9890): 417–25. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60993-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60993-9).
- Kelly, F J, and J C Fussell. 2011. "Air Pollution and Airway Disease." *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 41 (8): 1059–71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03776.x>.

- Klepac, Petra, Igor Locatelli, Sara Korošec, Nino Künzli, and Andreja Kušec. 2018. "Ambient Air Pollution and Pregnancy Outcomes: A Comprehensive Review and Identification of Environmental Public Health Challenges." *Environmental Research* 167 (November): 144–59. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.07.008>.
- Kloog, Itai, Steven J. Melly, Brent A. Coull, Francesco Nordio, and Joel D. Schwartz. 2015. "Using Satellite-Based Spatiotemporal Resolved Air Temperature Exposure to Study the Association between Ambient Air Temperature and Birth Outcomes in Massachusetts." *Environmental Health Perspectives* 123 (10): 1053–58. <https://doi.org/10.1289/ehp.1308075>.
- Lacasana, Marina, Ana Esplugues, and Ferran Ballester. 2005. "Exposure to Ambient Air Pollution and Prenatal and Early Childhood Health Effects." *European Journal of Epidemiology* 20 (2): 183–99. <https://doi.org/10.1007/s10654-004-3005-9>.
- Lai, Hak-Kan, Hilda Tsang, and Chit-Ming Wong. 2013. "Meta-Analysis of Adverse Health Effects Due to Air Pollution in Chinese Populations." *BMC Public Health* 13 (1): 360. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-360>.
- Lakshmanan, Ashwini, Yueh-Hsiu Mathilda Chiu, Brent A. Coull, Allan C. Just, Sarah L. Maxwell, Joel Schwartz, Alexandros Gryparis, Itai Kloog, Rosalind J. Wright, and Robert O. Wright. 2015. "Associations between Prenatal Traffic-Related Air Pollution Exposure and Birth Weight: Modification by Sex and Maternal Pre-Pregnancy Body Mass Index." *Environmental Research* 137 (February): 268–77. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.10.035>.
- Lamichhane, Dirga Kumar, Jong-Han Leem, Ji-Young Lee, and Hwan-Cheol Kim. 2015. "A Meta-Analysis of Exposure to Particulate Matter and Adverse Birth Outcomes." *Environmental Health and Toxicology* 30 (November): e2015011. <https://doi.org/10.5620/ehp.e2015011>.
- Latzin, Philipp, Urs Frey, Jakob Armann, Elisabeth Kieninger, Oliver Fuchs, Martin Rösli, and Bianca Schaub. 2011. "Exposure to Moderate Air Pollution during Late Pregnancy and Cord Blood Cytokine Secretion in Healthy Neonates." *PloS One* 6 (8): e23130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023130>.
- Laurent, Olivier, Jianlin Hu, Lianfa Li, Myles Cockburn, Loraine Escobedo, Michael J Kleeman, and Jun Wu. 2014. "Sources and Contents of Air Pollution Affecting Term Low Birth Weight in Los Angeles County, California, 2001-2008." *Environmental Research* 134 (October): 488–95. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.003>.
- Laurent, Olivier, Jianlin Hu, Lianfa Li, Michael J Kleeman, Scott M Bartell, Myles Cockburn, Loraine Escobedo, and Jun Wu. 2016. "A Statewide Nested Case-Control Study of Preterm Birth and Air Pollution by Source and Composition: California, 2001-2008." *Environmental Health Perspectives* 124 (9): 1479–86. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510133>.
- Lavigne, Éric, Richard T Burnett, David M Stieb, Greg J Evans, Krystal J Godri Pollitt, Hong Chen, David van Rijswijk, and Scott Weichenthal. 2018. "Fine Particulate Air Pollution and Adverse Birth Outcomes: Effect Modification by Regional Nonvolatile Oxidative Potential." *Environmental Health Perspectives* 126 (7): 077012. <https://doi.org/10.1289/EHP2535>.
- Lavigne, Eric, Abdool S Yasseen, David M Stieb, Perry Hystad, Aaron van Donkelaar, Randall V Martin, Jeffrey R Brook, et al. 2016. "Ambient Air Pollution and Adverse Birth Outcomes: Differences by Maternal Comorbidities." *Environmental Research* 148 (July):

- 457–66. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.04.026>.
- Lee, Pei-Chen, James M Roberts, Janet M Catov, Evelyn O Talbott, and Beate Ritz. 2013. “First Trimester Exposure to Ambient Air Pollution, Pregnancy Complications and Adverse Birth Outcomes in Allegheny County, PA.” *Maternal and Child Health Journal* 17 (3): 545–55. <https://doi.org/10.1007/s10995-012-1028-5>.
- Lee, Pei-Chen, Evelyn O Talbott, James M Roberts, Janet M Catov, Ravi K Sharma, and Beate Ritz. 2011. “Particulate Air Pollution Exposure and C-Reactive Protein during Early Pregnancy.” *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 22 (4): 524–31. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821c6c58>.
- Li, Ning, Seongheon Kim, Meiyang Wang, John Froines, Constantinos Sioutas, and Andre Nel. 2002. “Use of a Stratified Oxidative Stress Model to Study the Biological Effects of Ambient Concentrated and Diesel Exhaust Particulate Matter.” *Inhalation Toxicology* 14 (5): 459–86. <https://doi.org/10.1080/089583701753678571>.
- Li, Ning, Constantinos Sioutas, Arthur Cho, Debra Schmitz, Chandan Misra, Joan Sempf, Meiyang Wang, Terry Oberley, John Froines, and Andre Nel. 2003. “Ultrafine Particulate Pollutants Induce Oxidative Stress and Mitochondrial Damage.” *Environmental Health Perspectives* 111 (4): 455–60. <https://doi.org/10.1289/ehp.6000>.
- Li, Ning, Tian Xia, and Andre E Nel. 2008. “The Role of Oxidative Stress in Ambient Particulate Matter-Induced Lung Diseases and Its Implications in the Toxicity of Engineered Nanoparticles.” *Free Radical Biology & Medicine* 44 (9): 1689–99. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.028>.
- Li, Shanshan, Yuming Guo, and Gail Williams. 2016. “Acute Impact of Hourly Ambient Air Pollution on Preterm Birth.” *Environmental Health Perspectives* 124 (10): 1623–29. <https://doi.org/10.1289/EHP200>.
- Lin, Yu Ting, Chau Ren Jung, Yungling Leo Lee, and Bing Fang Hwang. 2015. “Associations between Ozone and Preterm Birth in Women Who Develop Gestational Diabetes.” *American Journal of Epidemiology* 181 (4): 280–87. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu264>.
- Linares, C, R Carmona, P Salvador, and J Díaz. 2017. “Impact on Mortality of Biomass Combustion from Wildfires in Spain: A Regional Analysis.” *The Science of the Total Environment* 622–623 (December): 547–55. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.321>.
- Linares, Cristina, J. Díaz, A. Tobías, J. M. de Miguel, and A. Otero. 2006. “Impact of Urban Air Pollutants and Noise Levels over Daily Hospital Admissions in Children in Madrid: A Time Series Analysis.” *International Archives of Occupational and Environmental Health* 79 (2): 143–52. <https://doi.org/10.1007/s00420-005-0032-0>.
- Linares, Cristina, and Julio Diaz. 2010. “Short-Term Effect of PM(2.5) on Daily Hospital Admissions in Madrid (2003-2005).” *International Journal of Environmental Health Research* 20 (2): 129–40. <https://doi.org/10.1080/09603120903456810>.
- Linares, Cristina, and Julio Díaz. 2009. “Efecto de Las Partículas de Diámetro Inferior a 2,5 Micras (PM 2,5 ) Sobre Los Ingresos Hospitalarios En Niños Menores de 10 Años En Madrid.” *Gaceta Sanitaria* 23 (3): 192–97. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2008.04.006>.
- Linares, Cristina, and Julio Díaz. 2015. “Comment on ‘Using Satellite-Based Spatiotemporal Resolved Air Temperature Exposure to Study the Association between Ambient Air Temperature and Birth Outcomes in Massachusetts’.” *Environmental Health Perspectives*

- 123 (10): A251. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510374>.
- Linares, Cristina, Julio Díaz, and Aurelio Tobías. 2009. "Are the Limit Values Proposed by the New European Directive 2008/50 for PM<sub>2.5</sub> Safe for Health?" *European Journal of Public Health* 19 (4): 357–58. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp026>.
- Linares, Cristina, Isabel Falcón, Cristina Ortiz, and Julio Díaz. 2018. "An Approach Estimating the Short-Term Effect of NO<sub>2</sub> on Daily Mortality in Spanish Cities." *Environment International* 116 (July): 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.002>.
- Linares, Cristina, Pablo Martínez-Martin, Carmen Rodríguez-Blázquez, Maria João Forjaz, Rocío Carmona, and Julio Díaz. 2016. "Effect of Heat Waves on Morbidity and Mortality Due to Parkinson's Disease in Madrid: A Time-Series Analysis." *Environment International* 89–90: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.01.017>.
- Liu, Li, Shefali Oza, Dan Hogan, Yue Chu, Jamie Perin, Jun Zhu, Joy E Lawn, Simon Cousens, Colin Mathers, and Robert E Black. 2016. "Global, Regional, and National Causes of under-5 Mortality in 2000–15: An Updated Systematic Analysis with Implications for the Sustainable Development Goals." *The Lancet* 388 (10063): 3027–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8).
- Liu, Li, Shefali Oza, Daniel Hogan, Jamie Perin, Igor Rudan, Joy E Lawn, Simon Cousens, Colin Mathers, and Robert E Black. 2015. "Global, Regional, and National Causes of Child Mortality in 2000–13, with Projections to Inform Post-2015 Priorities: An Updated Systematic Analysis." *The Lancet* 385 (9966): 430–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6).
- Llano Ortiz, Juan Carlos. 2017. "EL ESTADO DE LA POBREZA. 7º Informe." *EAPN - España*. [http://www.eapn.es/estadodepobreza/ARCHIVO/documentos/Informe\\_AROPE\\_2017.pdf](http://www.eapn.es/estadodepobreza/ARCHIVO/documentos/Informe_AROPE_2017.pdf).
- Lodge, James P. 1988. "Air Quality Guidelines for Europe." *Atmospheric Environment* (1967) 22 (9): 2070–71. [https://doi.org/10.1016/0004-6981\(88\)90109-6](https://doi.org/10.1016/0004-6981(88)90109-6).
- Logan, W. P. D. 1956. "Mortality from Fog in London, January, 1956." *BMJ* 1 (4969): 722–25. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4969.722>.
- López-Bueno, J A, J Díaz, and C Linares. 2019. "Differences in the Impact of Heat Waves According to Urban and Peri-Urban Factors in Madrid." *International Journal of Biometeorology* 63 (3): 371–80. <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01670-9>.
- Lucaroni, Francesca, Laura Morciano, Giuseppe Rizzo, Francesco D' Antonio, Ersilia Buonomo, Leonardo Palombi, and Domenico Arduini. 2018. "Biomarkers for Predicting Spontaneous Preterm Birth: An Umbrella Systematic Review." *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 31 (6): 726–34. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297404>.
- Macfarlane, AJ, B Blondel, AD Mohangoo, M Cuttini, J Nijhuis, Z Novak, HS Ólafsdóttir, and J Zeitlin. 2016. "Wide Differences in Mode of Delivery within Europe: Risk-Stratified Analyses of Aggregated Routine Data from the Euro-Peristat Study." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 123 (4): 559–68. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13284>.
- Magann, Everett F, Sharon F Evans, Suneet P Chauhan, Thomas E Nolan, Jenni Henderson, Jack H Klausen, John P Newnham, and John C Morrison. 2005. "The Effects of Standing, Lifting and Noise Exposure on Preterm Birth, Growth Restriction, and Perinatal Death in Healthy Low-Risk Working Military Women." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal*

- Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 18 (3): 155–62. <https://doi.org/10.1080/14767050500224810>.
- MAGRAMA. “Ministry of Agriculture and Environment (Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente/MAGRAMA).”
- MAGRAMA. 2013. “Plan Nacional de Calidad Del Aire y Protección de La Atmósfera 2013-2016 - Plan AIRE.” *Dirección General de Calidad y Evaluación Ambiental y Medio Natural - Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente*. [http://www.magrama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/PLAN\\_AIRE\\_2013-2016\\_tcm7-271018.pdf](http://www.magrama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/PLAN_AIRE_2013-2016_tcm7-271018.pdf).
- MAGRAMA. 2017. “Evaluación de La Calidad Del Aire En España.” *Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente*.
- MAGRAMA. 2019. “Plan Nacional de Calidad Del Aire 2017-2019 (Plan Aire II).” *Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente*.
- Makri, Anna, and Nikolaos I Stilianakis. 2008. “Vulnerability to Air Pollution Health Effects.” *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 211 (3–4): 326–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.06.005>.
- Makridakis, Spyros. 1978. “Time-Series Analysis and Forecasting: An Update and Evaluation.” *International Statistical Review/Revue Internationale de Statistique* 46 (3): 255–278. <http://www.jstor.org/stable/10.2307/1402374>.
- Makridakis, Spyros, Sc Wheelwright, and Rj Hyndman. 2008. “Forecasting Methods and Applications.”
- Malley, Christopher S, Johan C I Kuylensstierna, Harry W Vallack, Daven K Henze, Hannah Blencowe, and Mike R Ashmore. 2017. “Preterm Birth Associated with Maternal Fine Particulate Matter Exposure: A Global, Regional and National Assessment.” *Environment International* 101: 173–82. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.023>.
- Martin, Joyce A, Brady E Hamilton, Ph D, Paul D Sutton, Stephanie J Ventura, Fay Menacker, Sharon Kirmeyer, T.J. Mathews, and Vital Statistics. 2015. “National Vital Statistics Reports Births : Final Data for 2013.” *Statistics Reports* 64 (1): 1–104. <https://doi.org/May8,2013>.
- Martin, Joyce a, Brady E Hamilton, Stephanie J Ventura, Fay Menacker, and Melissa M Park. 2002. “Births: Final Data for 2000.” *National Vital Statistics Reports : From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System* 50 (5): 1–101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11876093>.
- Martinelli, Nicola, Domenico Girelli, Davide Cigolini, Marco Sandri, Giorgio Ricci, Giampaolo Rocca, and Oliviero Olivieri. 2012. “Access Rate to the Emergency Department for Venous Thromboembolism in Relationship with Coarse and Fine Particulate Matter Air Pollution.” *PloS One* 7 (4): e34831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034831>.
- Martinelli, Nicola, Oliviero Olivieri, and Domenico Girelli. 2013. “Air Particulate Matter and Cardiovascular Disease: A Narrative Review.” *European Journal of Internal Medicine* 24 (4): 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.04.001>.
- Maschke, Christian. 2003. “Excretion of Cortisol under Nocturnal Noise and Differences Due to Analytic Techniques.” *Noise & Health* 5 (17): 47–52.



- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12537834>.
- Melorse, J., R. Perroy, and S. Careas. 2015. "Análisis de La Calidad Del Aire En España." *Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015*.  
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Ministerio de Fomento Gobierno de España. 2014. "Estudio de La Intensidad Media Diaria (IMD) de Circulación 2014," 44. <http://www.fomento.gob.es/>.
- Mol, Ben W.J., Claire T. Roberts, Shakila Thangaratinam, Laura A. Magee, Christianne J.M. De Groot, and G. Justus Hofmeyr. 2016. "Pre-Eclampsia." *The Lancet* 387 (10022): 999–1011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00070-7).
- Møller, Peter, Pernille Høgh Danielsen, Dorina Gabriela Karottki, Kim Jantzen, Martin Roursgaard, Henrik Klingberg, Ditte Marie Jensen, et al. 2014. "Oxidative Stress and Inflammation Generated DNA Damage by Exposure to Air Pollution Particles." *Mutation Research. Reviews in Mutation Research* 762: 133–66.  
<https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.09.001>.
- Moore, Leon Keith. 2013. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 9ª edición. ELSEVIER.
- Morakinyo, Oyewale Mayowa, Matlou Ingrid Mokgobu, and Murembiwa Stanley Mukhola. 2016. "Health Outcomes of Exposure to Biological and Chemical Components of Inhalable and Respirable Particulate Matter." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 1: 1–22. <https://doi.org/10.3390/ijerph13060592>.
- Morales, Eva, Raquel Garcia-Esteban, Oscar Asensio de la Cruz, Mikel Basterrechea, Aitana Lertxundi, Maria D Martinez López de Dicastillo, Carlos Zabaleta, and Jordi Sunyer. 2015. "Intrauterine and Early Postnatal Exposure to Outdoor Air Pollution and Lung Function at Preschool Age." *Thorax* 70 (1): 64–73. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205413>.
- Moreira, I., C. Linares, F. Follos, G. Sánchez-Martínez, J.M. Vellón, and J. Díaz. 2020. "Short-Term Effects of Saharan Dust Intrusions and Biomass Combustion on Birth Outcomes in Spain." *Science of The Total Environment* 701 (January): 134755.  
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134755>.
- Morelli, Xavier, Camille Rieux, Josef Cyrus, Bertil Forsberg, and Rémy Slama. 2016. "Air Pollution, Health and Social Deprivation: A Fine-Scale Risk Assessment." *Environmental Research* 147 (May): 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.030>.
- MSSSI. 2014. "Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores Del Estado de Salud En España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad." [http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Resumen\\_Indicadores\\_2013.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Resumen_Indicadores_2013.pdf).
- MSSSI. 2017. "Informe Anual Del Sistema Nacional de Salud 2016." *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*.  
[https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe\\_Anuar\\_SNS\\_2016\\_general.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe_Anuar_SNS_2016_general.pdf).
- MSSSI. 2018. "Informe Anual Del Sistema Nacional de Salud 2017." *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*.
- Nachman, Rebecca Massa, Guangyun Mao, Xingyou Zhang, Xiumei Hong, Zhu Chen, Claire

- Sampankanpanich Soria, Huan He, et al. 2016. "Intrauterine Inflammation and Maternal Exposure to Ambient PM<sub>2.5</sub> during Preconception and Specific Periods of Pregnancy: The Boston Birth Cohort." *Environmental Health Perspectives* 124 (10): 1608–15. <https://doi.org/10.1289/EHP243>.
- Nathan, C, and M Sporn. 1991. "Cytokines in Context." *The Journal of Cell Biology* 113 (5): 981–86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2040651>.
- Ngo, Nicole S., and Radley M. Horton. 2016. "Climate Change and Fetal Health: The Impacts of Exposure to Extreme Temperatures in New York City." *Environmental Research* 144 (January): 158–64. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.016>.
- Nguyen, Ruby H N. 2005. "Terms in Reproductive and Perinatal Epidemiology: 2. Perinatal Terms." *Journal of Epidemiology & Community Health* 59 (12): 1019–21. <https://doi.org/10.1136/jech.2004.023465>.
- Nieuwenhuijsen, Mark J, Payam Dadvand, James Grellier, David Martinez, and Martine Vrijheid. 2013. "Environmental Risk Factors of Pregnancy Outcomes: A Summary of Recent Meta-Analyses of Epidemiological Studies." *Environmental Health : A Global Access Science Source* 12 (January): 6. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-12-6>.
- Nieuwenhuijsen, Mark, Gordana Ristovska, and Payam Dadvand. 2017. "WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Adverse Birth Outcomes." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (10): 1252. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101252>.
- Observatorio. 2014. "Observatorio de Sanidad Fedea. El Sistema de Salud En España En Perspectiva Comparada. Primer Informe Observatorio de Sanidad Fedea," 48. <http://www.ahpa.org/Resources/BotanicalSafetyHandbook.aspx>.
- OECD. 2014. *Geographic Variations in Health Care*. <https://doi.org/10.1787/9789264216594-en>.
- OECD. 2015. "Health at a Glance 2015. OECD Indicators." *OECD. Health at a Glance*. OECD Publishing. [https://doi.org/10.1787/health\\_glance-2015-en](https://doi.org/10.1787/health_glance-2015-en).
- OECD. 2018a. *Health at a Glance: Europe 2018*. <https://doi.org/10.1787/fd41e65f-es>.
- OECD. 2018b. "OECD Health Statistics 2018." OECD. 2018. <http://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm>.
- Okun, Michele L., James M. Roberts, Anna L. Marsland, and Martica Hall. 2009. "How Disturbed Sleep May Be a Risk Factor for Adverse Pregnancy Outcomes." *Obstetrical & Gynecological Survey* 64 (4): 273–80. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e318195160e>.
- Olsen, Jorn. 2000. "Prenatal Exposures and Long Term Health Effects." *Epidemiologic Reviews* 22 (1): 76–81. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018028>.
- ONU. 2019. *World Population Prospects 2019. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects 2019*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12283219>.
- Orru, Hans, Camilla Andersson, Kristie L. Ebi, Joakim Langner, Christofer Åström, and Bertil Forsberg. 2013. "Impact of Climate Change on Ozone-Related Mortality and Morbidity in Europe." *European Respiratory Journal* 41 (2): 285–94. <https://doi.org/10.1183/09031936.00210411>.

- Ortiz, Cristina, Cristina Linares, Rocio Carmona, and Julio Díaz. 2017. "Evaluation of Short-Term Mortality Attributable to Particulate Matter Pollution in Spain." *Environmental Pollution* 224: 541–51. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.02.037>.
- OSE. 2016. "Calidad Del Aire En Las Ciudades. Clave de Sostenibilidad Urbana."
- Osmond, Clive, and D J Barker. 2000. "Fetal, Infant, and Childhood Growth Are Predictors of Coronary Heart Disease, Diabetes, and Hypertension in Adult Men and Women." *Environmental Health Perspectives* 108 (suppl 3): 545–53. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3545>.
- Padula, Amy M., Kathleen M. Mortimer, Ira B. Tager, S. Katharine Hammond, Frederick W. Lurmann, Wei Yang, David K. Stevenson, and Gary M. Shaw. 2014. "Traffic-Related Air Pollution and Risk of Preterm Birth in the San Joaquin Valley of California." *Annals of Epidemiology* 24 (12): 888–895.e4. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.10.004>.
- Padula, Amy M., Wei Yang, Fredrick W. Lurmann, John Balmes, S. Katharine Hammond, and Gary M. Shaw. 2019. "Prenatal Exposure to Air Pollution, Maternal Diabetes and Preterm Birth." *Environmental Research* 170 (March): 160–67. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.031>.
- PALINOCAM. "Red Palinológica de La Comunidad de Madrid."
- Parchim, Nicholas F, Wei Wang, Takayuki Iriyama, Olaide A Ashimi, Athar H Siddiqui, Sean Blackwell, Baha Sibai, Rodney E Kellems, and Yang Xia. 2015. "Neurokinin 3 Receptor and Phosphocholine Transferase: Missing Factors for Pathogenesis of C-Reactive Protein in Preeclampsia." *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 65 (2): 430–39. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04439>.
- Park, Sung Kyun, Marie S. O'Neill, Pantel S. Vokonas, David Sparrow, and Joel Schwartz. 2005. "Effects of Air Pollution on Heart Rate Variability: The VA Normative Aging Study." *Environmental Health Perspectives* 113 (3): 304–9. <https://doi.org/10.1289/ehp.7447>.
- Parlamento Europeo. 2008. "Directive 2008/50/CE of the European Union and Council of 21 May 2008 on Ambient Air Quality and Cleaner Air for Europe." *Official Journal of the European Union*. <https://www.boe.es/doue/2002/189/L00012-00025.pdf>.
- Pedersen, Marie, Ulrike Gehring, Rob Beelen, Meng Wang, Lise Giorgis-Allemand, Anne-Marie Nybo Andersen, Xavier Basagaña, et al. 2015. "Elemental Constituents of Particulate Matter and Newborn's Size in Eight European Cohorts." *Environmental Health Perspectives* 124 (1): 141–50. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409546>.
- Pedersen, Marie, Lise Giorgis-Allemand, Claire Bernard, Inmaculada Aguilera, Anne-Marie Nybo Andersen, Ferran Ballester, Rob M J Beelen, et al. 2013. "Ambient Air Pollution and Low Birthweight: A European Cohort Study (ESCAPE)." *The Lancet. Respiratory Medicine* 1 (9): 695–704. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70192-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70192-9).
- Pedersen, Marie, Leslie Stayner, Rémy Slama, Mette Sørensen, Francesc Figueras, Mark J. Nieuwenhuijsen, Ole Raaschou-Nielsen, and Payam Dadvand. 2014. "Ambient Air Pollution and Pregnancy-Induced Hypertensive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Hypertension* 64 (3): 494–500. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03545>.
- Pereira, Gavin, Michelle L Bell, Hyung Joo Lee, Petros Koutrakis, and Kathleen Belanger. 2014. "Sources of Fine Particulate Matter and Risk of Preterm Birth in Connecticut, 2000–

- 2006: A Longitudinal Study.” *Environmental Health Perspectives* 122 (10): 1117–22. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307741>.
- Pereira, Gavin, Angus Cook, Fatima Haggag, Carol Bower, and Natasha Nassar. 2012. “Seasonal Variation in Fetal Growth: Accounting for Sociodemographic, Biological, and Environmental Exposures.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 206 (1): 74.e1–74.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.038>.
- Petrou, S, T Sach, and L Davidson. 2001. “The Long-Term Costs of Preterm Birth and Low Birth Weight: Results of a Systematic Review.” *Child: Care, Health and Development* 27 (2): 97–115. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2214.2001.00203.x>.
- Poursafa, Parinaz, Mojtaba Keikha, and Roya Kelishadi. 2015. “Systematic Review on Adverse Birth Outcomes of Climate Change.” *Journal of Research in Medical Sciencies*, no. April: 397–402.
- Prieto, Fernando, Carlos Alfonso, Sara Guadilla, José Santamarta, and Juan Avellaneda. 2014. “Informe Anual: Sostenibilidad En España-Sos 14.” *Observatorio de La Sostenibilidad*.
- Qian, Zhengmin, Shengwen Liang, Shaoping Yang, Edwin Trevathan, Zhen Huang, Rong Yang, Jing Wang, et al. 2016. “Ambient Air Pollution and Preterm Birth: A Prospective Birth Cohort Study in Wuhan, China.” *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 219 (2): 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.11.003>.
- Querol, X., A. Alastuey, M. Pandolfi, C. Reche, N. Pérez, M.C. Minguillón, T. Moreno, et al. 2014. “2001–2012 Trends on Air Quality in Spain.” *Science of The Total Environment* 490 (August): 957–69. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.05.074>.
- Querol, Xavier, Mar Viana, Teresa Moreno, and Andrés Alastuey. 2012. *Bases Científico-Técnicas Para Un Plan Nacional de Mejora de La Calidad Del Aire*. Infomres CSIC, Madrid.
- Rappazzo, Kristen M, Julie L Daniels, Lynne C Messer, Charles Poole, and Danelle T Lobdell. 2014. “Exposure to Fine Particulate Matter during Pregnancy and Risk of Preterm Birth among Women in New Jersey, Ohio, and Pennsylvania, 2000–2005.” *Environmental Health Perspectives* 122 (9): 992–97. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307456>.
- Recio, Alberto, Cristina Linares, José Ramón Banegas, and Julio Díaz. 2016. “Road Traffic Noise Effects on Cardiovascular, Respiratory, and Metabolic Health: An Integrative Model of Biological Mechanisms.” *Environmental Research* 146 (April): 359–70. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.036>.
- Recio, Alberto, Cristina Linares, José Ramón Banegas, and Julio Díaz. 2017. “Impact of Road Traffic Noise on Cause-Specific Mortality in Madrid (Spain).” *Science of the Total Environment* 590–591: 171–73. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.02.193>.
- Redman, Christopher W.G., Gavin P Sacks, and Ian L Sargent. 1999. “Preeclampsia: An Excessive Maternal Inflammatory Response to Pregnancy.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 180 (2): 499–506. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70239-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70239-5).
- Rich, David Q, Kaibo Liu, Jinliang Zhang, Sally W Thurston, Timothy P Stevens, Ying Pan, Cathleen Kane, et al. 2015. “Differences in Birth Weight Associated with the 2008 Beijing Olympics Air Pollution Reduction: Results from a Natural Experiment.” *Environmental Health Perspectives* 123 (9): 880–87. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408795>.

- Ripple, William J, Christopher Wolf, and Thomas M Newsome. 2019. "World Scientists ' Warning of a Climate Emergency." *Bioscience Magazine* 2000 (X): 1–20.
- Risom, Lotte, Peter Møller, and Steffen Loft. 2005. "Oxidative Stress-Induced DNA Damage by Particulate Air Pollution." *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 592 (1–2): 119–37. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.06.012>.
- Ristovska, Gordana, Helga Elvira Laszlo, and Anna L Hansell. 2014. "Reproductive Outcomes Associated with Noise Exposure — A Systematic Review of the Literature." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11 (8): 7931–52. <https://doi.org/10.3390/ijerph110807931>.
- Saez, M, S Pérez-Hoyos, A Tobias, C Saurina, M A Barceló, and F Ballester. 1999. "[Time Series Methods in Epidemiological Studies on Air Pollution]." *Revista Espanola de Salud Publica* 73 (2): 133–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10410597>.
- Samet, Jonathan M, Francesca Dominici, Scott L Zeger, Joel Schwartz, and Douglas W Dockery. 2000. "The National Morbidity, Mortality, Part I: Methods and Methodologic Issues." *HEI Report*, no. 94.
- Savitz, David A, Jennifer F Bobb, Jessie L Carr, Jane E Clougherty, Francesca Dominici, Beth Elston, Kazuhiko Ito, Zev Ross, Michelle Yee, and Thomas D Matte. 2014. "Ambient Fine Particulate Matter, Nitrogen Dioxide, and Term Birth Weight in New York, New York." *American Journal of Epidemiology* 179 (4): 457–66. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt268>.
- Schifano, Patrizia, Adele Lallo, Federica Asta, Manuela De Sario, Marina Davoli, and Paola Michelozzi. 2013. "Effect of Ambient Temperature and Air Pollutants on the Risk of Preterm Birth, Rome 2001-2010." *Environment International* 61 (November): 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.09.005>.
- Schwartz, Joel. 2004. "Air Pollution and Children's Health." *Pediatrics* 113: 1037–43. <https://doi.org/10.1542/peds.113.4.S1.1037>.
- Sespas, Informe. 2008. "Transporte, Medio Ambiente y Salud." *Traffic* 22 (Supl 1): 53–64.
- Shah, Prakesh S., and Taiba Balkhair. 2011. "Air Pollution and Birth Outcomes: A Systematic Review." *Environment International* 37 (2): 498–516. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.10.009>.
- Smith, Miranda, Michelle R Tourigny, Paul Noakes, Catherine A Thornton, Meri K Tulic, and Susan L Prescott. 2008. "Children with Egg Allergy Have Evidence of Reduced Neonatal CD4+CD25+CD127(Lo/–) Regulatory T Cell Function." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121 (6): 1460-1466.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.025>.
- Song, Young Hwa, Gyung Min Lee, Jung Min Yoon, Eun Jung Cheon, Sung Ki Lee, Sung Hoon Chung, and Jae Woo Lim. 2017. "Trends in Fetal and Perinatal Mortality in Korea (2009-2014): Comparison with Japan and the United States." *Journal of Korean Medical Science* 32 (8): 1319–26. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.8.1319>.
- Sood, Ruchira, James L Zehnder, Maurice L Druzin, and Patrick O Brown. 2006. "Gene Expression Patterns in Human Placenta." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (14): 5478–83. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508035103>.
- Spreng, M. 2000. "Possible Health Effects of Noise Induced Cortisol Increase." *Noise & Health* 2 (7): 59–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12689472>.

- Sterne, J.A.C. 2009. *Meta-Analysis in Stata: An Updated Collection from the Stata Journal*. Stata Press.
- Stieb, David M, Li Chen, Bernardo S Beckerman, Michael Jerrett, Daniel L Crouse, D. Walter Rasugu Omariba, Paul A Peters, et al. 2016. "Associations of Pregnancy Outcomes and PM 2.5 in a National Canadian Study." *Environmental Health Perspectives* 124 (2): 243–49. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408995>.
- Stieb, David M, Li Chen, Maysoon Eshoul, and Stan Judek. 2012. "Ambient Air Pollution, Birth Weight and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Environmental Research* 117 (August): 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.05.007>.
- Stieb, David M, Li Chen, Perry Hystad, Bernardo S. Beckerman, Michael Jerrett, Michael Tjepkema, Daniel L. Crouse, et al. 2016. "A National Study of the Association between Traffic-Related Air Pollution and Adverse Pregnancy Outcomes in Canada, 1999–2008." *Environmental Research* 148 (July): 513–26. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.04.025>.
- Stieb, David M, Eric Lavigne, Li Chen, Lauren Pinault, Antonio Gasparrini, and Michael Tjepkema. 2019. "Air Pollution in the Week Prior to Delivery and Preterm Birth in 24 Canadian Cities: A Time to Event Analysis." *Environmental Health: A Global Access Science Source* 18 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0440-8>.
- Strand, Linn B., Adrian G. Barnett, and Shilu Tong. 2012. "Maternal Exposure to Ambient Temperature and the Risks of Preterm Birth and Stillbirth in Brisbane, Australia." *American Journal of Epidemiology* 175 (2): 99–107. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr404>.
- Strand, Linn Beate, Adrian G. Barnett, and Shilu Tong. 2011. "The Influence of Season and Ambient Temperature on Birth Outcomes: A Review of the Epidemiological Literature." *Environmental Research* 111 (3): 451–62. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.01.023>.
- Sun, Shengzhi, Keith R. Spangler, Kate R. Weinberger, Jeff D. Yanosky, Joseph M. Braun, and Gregory A. Wellenius. 2019. "Ambient Temperature and Markers of Fetal Growth: A Retrospective Observational Study of 29 Million U.S. Singleton Births." *Environmental Health Perspectives* 127 (6): 1–9. <https://doi.org/10.1289/EHP4648>.
- Sun, Xiaoli, Xiping Luo, Chunmei Zhao, Rachel Wai Chung Ng, Chi Eung Danforn Lim, Bo Zhang, and Tao Liu. 2015. "The Association between Fine Particulate Matter Exposure during Pregnancy and Preterm Birth: A Meta-Analysis." *BMC Pregnancy and Childbirth* 15 (November): 300. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0738-2>.
- Taysi, Seyithan, Ayse Saglam Tascan, Mete Gurol Ugur, and Mustafa Demir. 2019. "Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia." *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 19 (3): 178–93. <https://doi.org/10.2174/1389557518666181015151350>.
- Thaxton, Jessica E, and Surendra Sharma. 2010. "Interleukin-10: A Multi-Faceted Agent of Pregnancy." *American Journal of Reproductive Immunology (New York, N.Y. : 1989)* 63 (6): 482–91. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x>.
- Tjoa, M., J. van Vugt, A. Go, M. Blankenstein, C. Oudejans, and I. van Wijk. 2003. "Elevated C-Reactive Protein Levels during First Trimester of Pregnancy Are Indicative of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction." *Journal of Reproductive Immunology* 59 (1): 29–37. [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(02\)00085-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(02)00085-2).
- Tobias, A, J Díaz, M Saez, and J C Alberdi. 2001. "Use of Poisson Regression and Box-Jenkins Models to Evaluate the Short-Term Effects of Environmental Noise Levels on Daily

- Emergency Admissions in Madrid, Spain.” *European Journal of Epidemiology* 17 (8): 765–71. <https://doi.org/10.1023/a:1015663013620>.
- Tobías, Aurelio, Julio Díaz, Alberto Recio, and Cristina Linares. 2015. “Traffic Noise and Risk of Mortality from Diabetes.” *Acta Diabetologica* 52 (1): 187–88. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0593-z>.
- Tobías, Aurelio, Alberto Recio, Julio Díaz, and Cristina Linares. 2015. “Health Impact Assessment of Traffic Noise in Madrid (Spain).” *Environmental Research* 137 (February): 136–40. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.011>.
- Trasande, Leonardo, Patrick Malecha, and Teresa M Attina. 2016. “Particulate Matter Exposure and Preterm Birth: Estimates of U.S. Attributable Burden and Economic Costs.” *Environmental Health Perspectives* 124 (12): 1913–18. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510810>.
- Treut, Le, R Somerville, U Cubasch, Y Ding, C Mauritzen, A Mokssit, T Peterson, et al. 2007. “Historical Overview of Climate Change Science.” *Earth*, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2010.04.001>.
- Tu, Jun, Wei Tu, and Stuart H. Tedders. 2016. “Spatial Variations in the Associations of Term Birth Weight with Ambient Air Pollution in Georgia, USA.” *Environment International* 92–93: 146–56. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.04.005>.
- UNICEF, WHO, New York. 2004. “United Nations Children’s Fund and World Health Organization, Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates.”
- Veras, Mariana Matera, Nilsa Regina Damaceno-Rodrigues, Elia Garcia Caldini, Antonio A C Maciel Ribeiro, Terry M Mayhew, Paulo H N Saldiva, and Marisa Dolhnikoff. 2008. “Particulate Urban Air Pollution Affects the Functional Morphology of Mouse Placenta.” *Biology of Reproduction* 79 (3): 578–84. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.069591>.
- Versen-Hoeynck, Frauke M von, Carl A Hubel, Marcia J Gallaher, Hilary S Gammill, and Robert W Powers. 2009. “Plasma Levels of Inflammatory Markers Neopterin, Sialic Acid, and C-Reactive Protein in Pregnancy and Preeclampsia.” *American Journal of Hypertension* 22 (6): 687–92. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.54>.
- Vinikoor-Imler, Lisa C, J Allen Davis, Robert E Meyer, Lynne C Messer, and Thomas J Luben. 2014. “Associations between Prenatal Exposure to Air Pollution, Small for Gestational Age, and Term Low Birthweight in a State-Wide Birth Cohort.” *Environmental Research* 132 (July): 132–39. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.040>.
- Vrijheid, Martine, David Martinez, Sandra Manzanares, Payam Dadvand, Anna Schembari, Judith Rankin, and Mark Nieuwenhuijsen. 2011. “Ambient Air Pollution and Risk of Congenital Anomalies: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Environmental Health Perspectives* 119 (5): 598–606. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002946>.
- Wang, J, G Williams, Y Guo, X Pan, and S Tong. 2013. “Maternal Exposure to Heatwave and Preterm Birth in Brisbane, Australia.” *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 120 (13): 1631–41. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12397>.
- Wang, X, H Ding, L Ryan, and X Xu. 1997. “Association between Air Pollution and Low Birth Weight: A Community-Based Study.” *Environmental Health Perspectives* 105 (5): 514–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9222137>.
- Weerth, Carolina de, and Jan K Buitelaar. 2005. “Physiological Stress Reactivity in Human

- Pregnancy-A Review.” *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29 (2): 295–312.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.10.005>.
- Weiss, Bernard, and Philip J. Landrigan. 2000. “The Developing Brain and the Environment: An Introduction.” *Environmental Health Perspectives* 108 Suppl (SUPPL. 3): 373–74.  
<https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3373>.
- Wells, Jonathan C K, and Tim J Cole. 2002. “Birth Weight and Environmental Heat Load: A between-Population Analysis.” *American Journal of Physical Anthropology* 119 (3): 276–82. <https://doi.org/10.1002/ajpa.10137>.
- Whincup, Peter H, Samantha J Kaye, Christopher G Owen, Rachel Huxley, Derek G Cook, Sonoko Anazawa, Elizabeth Barrett-Connor, et al. 2008. “Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review.” *JAMA* 300 (24): 2886–97.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2008.886>.
- WHO. 2000. “New WHO Guidelines for Community Noise.” *Noise & Vibration Worldwide*.  
<https://doi.org/10.1260/0957456001497535>.
- WHO. 2005. “WHO Air Quality Guidelines for Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide: Global Update 2005: Summary of Risk Assessment.” *WHO*.  
[https://doi.org/10.1016/0004-6981\(88\)90109-6](https://doi.org/10.1016/0004-6981(88)90109-6).
- WHO. 2009. “Night Noise Guidelines for Europe.” *WHO*, 184.
- WHO. 2011. “Burden of Disease from Environmental Noise. Quantification on Healthy Life Years Lost in Europe.” *WHO*, 126.
- WHO. 2015. “WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes.” *WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes*, 98.  
[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/preterm-birthguideline/en/%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447264/%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447264](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birthguideline/en/%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447264/%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447264).
- WHO. 2016a. “Ambient Air Pollution: A Global Assessment of Exposure and Burden of Disease.” *WHO*. <https://doi.org/9789241511353>.
- WHO. 2016b. “WHO’s Urban Ambient Air Pollution Database. Update 2016.” *WHO*.  
[https://doi.org/entity/phe/health\\_topics/outdoorair/databases/cities/en/index.html](https://doi.org/entity/phe/health_topics/outdoorair/databases/cities/en/index.html).
- WHO. 2017. “WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Adverse Birth Outcomes.” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (10).  
<https://doi.org/10.3390/ijerph14101252>.
- WHO. 2018a. “Clean Air for Health: Geneva Action Agenda. First WHO Global Conference on Air Pollution and Health - Summary Report, World Health Organization.” 2018.  
<https://www.who.int/phe/news/clean-airfor-health/%0Aen/>.
- WHO. 2018b. “Environmental Noise Guidelines for the European Region.” *WHO*.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph14080873>.
- WHO. 2018c. “Global Health Observatory Data Repository.”  
<http://apps.who.int/gho/data/view.main.CM1002015REG6-CH10?lang=en>.
- Woods, Robert. 2008. “Long-Term Trends in Fetal Mortality: Implications for Developing Countries.” *Bulletin of the World Health Organization* 86 (6): 460–66.



- <https://doi.org/10.2471/BLT.07.043471>.
- Wu, Jun, Cizao Ren, Ralph J. Delfino, Judith Chung, Michelle Wilhelm, and Beate Ritz. 2009. "Association between Local Traffic-Generated Air Pollution and Preeclampsia and Preterm Delivery in the South Coast Air Basin of California." *Environmental Health Perspectives* 117 (11): 1773–79. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800334>.
- Yang, Shaoping, Yafei Tan, Hui Mei, Fang Wang, Na Li, Jinzhu Zhao, Yiming Zhang, et al. 2018. "Ambient Air Pollution the Risk of Stillbirth: A Prospective Birth Cohort Study in Wuhan, China." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 221 (3): 502–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.01.014>.
- Ye, Lin, Yinwen Ji, Wei Lv, Yining Zhu, Chuncheng Lu, Bo Xu, and Yankai Xia. 2018. "Associations between Maternal Exposure to Air Pollution and Birth Outcomes: A Retrospective Cohort Study in Taizhou, China." *Environmental Science and Pollution Research* 25 (22): 21927–36. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1944-z>.
- Zanobetti, Antonella, Elena Austin, Brent A. Coull, Joel Schwartz, and Petros Koutrakis. 2014. "Health Effects of Multi-Pollutant Profiles." *Environment International* 71: 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.023>.
- Zhang, Yunquan, Chuanhua Yu, and Lu Wang. 2017. "Temperature Exposure during Pregnancy and Birth Outcomes: An Updated Systematic Review of Epidemiological Evidence." *Environmental Pollution* 225 (June): 700–712. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.02.066>.
- Zhao, Nan, Jie Qiu, Yaqun Zhang, Xiaochun He, Min Zhou, Min Li, Xiaoying Xu, et al. 2015. "Ambient Air Pollutant PM10 and Risk of Preterm Birth in Lanzhou, China." *Environment International* 76 (March): 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.12.009>.
- Zhu, Minglin, Zongli Ren, José S Possomato-Vieira, and Raouf A Khalil. 2016. "Restoring Placental Growth Factor-Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1 Balance Reverses Vascular Hyper-Reactivity and Hypertension in Pregnancy." *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 311 (3): R505–21. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00137.2016>.
- Zhu, Xiaoxia, Ying Liu, Yanyan Chen, Cijiang Yao, Zhen Che, and Jiyu Cao. 2015. "Maternal Exposure to Fine Particulate Matter (PM2.5) and Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis." *Environmental Science and Pollution Research* 22 (5): 3383–96. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3458-7>.

## 10. Anexos

---

### 10.1. Comunicaciones presentadas a congresos.

#### XXXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) y XII Congresso da Associação Portuguesa de Epidemiologia (APE)

Sevilla (España). Del 14 al 16 de Septiembre 2016.  
(Comunicación oral)

*“Impacto de la contaminación atmosférica y otros factores ambientales sobre variables adversas al nacimiento en el municipio de Madrid”.*

**Virginia Arroyo Nebreda<sup>a, b</sup>**; Julio Díaz Jiménez<sup>a</sup>; Cristina Linares Gil<sup>a</sup>

(a) Escuela Nacional de Sanidad - Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; (b) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

*Antecedentes/Objetivos:* Existe una consistente evidencia científica del gran impacto en salud que la contaminación atmosférica (tanto química como física) y la temperatura del aire ejerce sobre las poblaciones. Siendo las poblaciones asentadas en núcleos urbanos las que más se ven afectadas, por ser el origen antropogénico y en concreto el tráfico rodado su principal fuente de emisión. Así mismo, se sabe que determinados sectores de la población, entre los que se encuentran las mujeres embarazadas, son más susceptibles al efecto de las mismas pudiendo desencadenar en el caso específico de éstas resultados adversos al nacimiento como son bajo peso al nacer, prematuridad e incluso mortalidad fetal. Sin embargo, y a pesar de la gran transcendencia que tanto a nivel de salud como socio-económico supone todo ello, es escasa todavía la evidencia que se tiene en torno a este tema y a sus vías subyacentes de actuación.

El objetivo es analizar y cuantificar el impacto de diferentes contaminantes atmosféricos químicos ( $\text{NO}_x$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{PM}_{2.5}$  y  $\text{O}_3$ ), físicos (niveles de contaminación acústica) y otros factores ambientales (temperatura y polen) sobre las variables adversas al nacimiento: bajo peso al nacer, prematuridad y mortalidad fetal en la ciudad de Madrid.

*Métodos:* Se ha realizado un estudio ecológico longitudinal de series temporales analizadas mediante modelos de regresión de Poisson. Como variables dependientes se han utilizado las variables adversas al nacimiento: bajo peso al nacer, prematuridad y mortalidad fetal agregadas a nivel semanal en la ciudad de Madrid y obtenidos de la Dirección General de Economía, Estadística e Innovación Tecnológica de la Consejería de Economía y Hacienda de la Comunidad de Madrid desde el 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2009. Como variables independientes se utilizan las concentraciones medias semanales de los contaminantes  $\text{NO}_x$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{PM}_{2.5}$ ,  $\text{O}_3$  y niveles de contaminación acústica obtenidas de la Red de Vigilancia de la Contaminación Atmosférica del Ayuntamiento de Madrid; y las temperaturas mínimas y máximas, la humedad relativa y la presión a las 7 horas fueron suministradas todas ellas por la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET). Se controló por los niveles de contaminación

biológica facilitados por la red PALINOCAM de la Comunidad de Madrid, por estacionalidad, tendencias, semanas del mes y por autocorrección de la propia serie.

*Resultados:* Se observó que el RR correspondiente al bajo peso al nacer para incrementos de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en el contaminante químico  $\text{NO}_2$  fue de 1.014 (1.011, 1.017) en el 4º-5º mes de embarazo y de 1.011 (1.007, 1.014) si se produjo en el 5º-6º mes; para el  $\text{O}_3$  el RR fue de 1.005 (1.001, 1.008) en el 3º mes de embarazo. Para incrementos de 1 dB(A) en el ruido diurno el RR fue de 1.033 (1.027, 1.040) entre el inicio y el 1er mes de embarazo, de 1.044 (1.037, 1.052) si se produjo en el 5º-6º mes de gestación y de 1.014 (1.008, 1.020) si fue en la misma semana del parto. Para incrementos de  $1^\circ\text{C}$  de temperatura máxima fue de 1.003 (1.002, 1.004) en el 5º-6º mes de embarazo. El RAP correspondiente al bajo peso al nacer para el  $\text{NO}_2$  de forma conjunta fue de 2.45% y para el  $\text{O}_3$  de 0.46%; para el ruido diurno el RAP fue de 8.84%; y de 0.31% para la temperatura máxima. El RR para la prematuridad correspondiente a incrementos de las concentraciones de contaminante químico de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  fue de 1.026 (1.018, 1.034) en el 4º-5º mes de gestación para las  $\text{PM}_{2.5}$  y de 1.011 (1.007, 1.014) para el  $\text{O}_3$  en el 3º mes; para incrementos de 1 dB(A) en el ruido diurno fue de 1.031 (1.024, 1.039) en el 4º-5º mes de embarazo y para el ruido nocturno en la semana anterior al parto el RR fue de 1.020 (1.012, 1.028). El RAP correspondiente a la prematuridad para las  $\text{PM}_{2.5}$  fue de 2.53% y de 1.05% para el  $\text{O}_3$ ; en el caso del ruido diurno el RAP fue de 3.05% y de 1.95% para el ruido nocturno.

Los RRs observados correspondientes a la mortalidad fetal para incrementos de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en los contaminantes químicos:  $\text{NO}_2$  fue de 1.028 (1.023, 1.033) en el 8º-9º mes de embarazo,  $\text{PM}_{2.5}$  fue de 1.115 (1.103, 1.126) en el 7º-8º mes, y  $\text{O}_3$  fue de 1.155 (1.147, 1.163) en el 6º mes de desarrollo intrauterino; para incrementos de  $1^\circ\text{C}$  en las temperaturas máximas fueron los RRs de 1.012 (1.010, 1.013) en el 4-5º mes de embarazo y de 1.037 (1.035, 1.039) para decrementos de  $1^\circ\text{C}$  en las mínimas próximo a finalizar el embarazo (8º-9º mes). En cuanto a las RAPs correspondientes a la mortalidad fetal en el  $\text{NO}_2$  fue de 2.72%, en las  $\text{PM}_{2.5}$  fue de 10.27% y de 13.40% en el  $\text{O}_3$ ; la RAP para la temperatura máxima fue de 1.17% y de 3.55% para la temperatura mínima.

*Conclusión:* Los resultados obtenidos muestran que el impacto que la contaminación atmosférica química (principalmente  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{2.5}$  y  $\text{O}_3$ ), la contaminación atmosférica física (ruido diurno y nocturno) y la temperatura máxima tienen sobre los resultados adversos al nacimiento analizados es considerable. Destacándose entre estos resultados adversos al nacimiento el bajo peso al nacer y la prematuridad por las numerosas morbi-mortalidades posteriores en la vida adulta, que incluso pueden suponer la muerte del individuo. Por todo ello, y también por el impacto socio-económico que supone a largo plazo, hacen de este tema y de su investigación un área clave en el que la salud pública debe focalizar sus esfuerzos en vista a conseguir actuar sobre estas causas modificables que constituyen un importante factor de riesgo.

*Palabras clave:* Contaminación atmosférica química,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{2.5}$ ,  $\text{O}_3$ , contaminación atmosférica física, ruido, temperatura del aire, outcomes al nacimiento, bajo peso al nacer, prematuridad, mortalidad fetal, Madrid.

**XV Congreso Español y V Congreso Iberoamericano de Salud Ambiental y II Jornada de la Asociación Española de Aerobiología**

Valencia (España). Del 22 al 24 de Mayo 2019.  
(Comunicación oral)

*“Impact of air pollution on low birth weight in Spain: an approach to a national level study”.*

Julio Díaz Jiménez<sup>a</sup>; **Virginia Arroyo Nebreda<sup>a, b</sup>**; Pedro Salvador Martínez<sup>c</sup>; Cristina Linares Gil<sup>a</sup>

(a) Escuela Nacional de Sanidad - Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; (b) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; (c) Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid, España.

*Background/objectives:* According to the WHO, low birth weight (< 2500 gr) is a primary maternal health indicator as the cause of multiple morbi-mortality in the short and long-term. It is known that air pollution from road traffic (PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>) and O<sub>3</sub> have an important impact on low birth weight (LBW), but there are few studies of this topic in Spain. The objective of this study is to determine the possible exposure windows in the gestational period in which there is greater susceptibility to urban air pollution and to quantify the relative risks (RR) and population attributable risks (PAR) of low birth weight associated with pollutant concentrations in Spain.

*Methods:* We calculated the weekly average births with low birth weight (ICD-10: P07.0-P07.1) for each Spanish province for the period 2001–2009, using the average weekly concentrations of PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>, measured in the capital cities of the provinces. The estimation of RR and PAR were carried out using generalized linear models with link Poisson, controlling for the trend, seasonality and auto-regressive character of the series and for the influence of temperature during periods of heat waves and/or cold. Finally, a meta-analysis was used to estimate the global RR and PAR based on the RR obtained for each of the provinces.

*Results:* The RR for the whole of Spain is 1.104 (CI95%: 1.072, 1.138) for the association between LBW and PM<sub>10</sub>, and 1.091 (CI95%: 1.059, 1.124) for the association between NO<sub>2</sub> and LBW. Our results suggest that 5% of low birth weight births in the case of PM<sub>10</sub> and 8% in the case of NO<sub>2</sub> could have been avoided with a reduction of 10 µg/m<sup>3</sup> in the concentrations of these pollutants.

*Conclusions:* The impact of the results obtained- with 6105 cases attributable to PM<sub>10</sub> and up to 9385 cases attributable to NO<sub>2</sub> in a period of 9 study years- suggest the need to design structural and awareness public health measures to reduce air pollution in Spain.

*Keywords:* Air pollution, low birth weight, times series

**XV Congreso Español y V Congreso Iberoamericano de Salud Ambiental y II Jornada de la Asociación Española de Aerobiología**

Valencia (España). Del 22 al 24 de Mayo 2019.  
(Comunicación oral)

*“Premature births in Spain: measuring the impact of air pollution using time series analyses”*

Cristina Linares Gil; **Virginia Arroyo Nebreda<sup>a, b</sup>**; Julio Díaz Jiménez<sup>a</sup>

(a) Escuela Nacional de Sanidad - Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; (b) Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

*Background/objectives:* Premature birth (< 37 weeks of gestation) is the principal indicator of neonatal death during the first month of life and the second cause of death of children under age five. There are 15 million premature births (PTB) worldwide. Air pollution in cities, primarily the result of urban traffic, greatly impacts PTBs, though there are few studies carried out on this topic at the country level. The objective of this study is to quantify the relative risks (RR) and the population attributable risk (PAR) of concentrations of contaminants on PTBs in Spain, and to analyze the most susceptible trimesters.

*Methods:* For each province average weekly PTBs were calculated (ICD-10: P07.2-P07.3) during the period 2001–2009 as well as weekly average concentrations of PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>. Estimations were made of RR and PAR using generalized linear models with link Poisson, controlling for the trend, seasonality, the autoregressive nature of the series and the influence of temperature in periods of heat and/or cold waves. A meta-analysis was carried out to estimate RR and PAR at the global level based on the RR obtained for each of the provinces.

*Results:* For all of Spain, the global RR of PTB due to the impact of PM<sub>10</sub> was 1.071 (1.049, 1.093) and 1.150 (1.084, 1.220) for NO<sub>2</sub>, with no detected association for O<sub>3</sub>. Therefore, with decreases of 10 µg/m<sup>3</sup> in the concentrations of PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub>, around 12.5% and 4.5% of PTBs could have been avoided respectively.

*Conclusions:* Around 1.35% of PTBs that occurred in Spain during the study period can be attributed to air pollution. The adoption of structural measures to reduce these air pollutants should result in a decrease in the number of PTBs in Spain.

*Keywords:* Air pollution, premature births, time series

## 10.2. Artículos publicados.

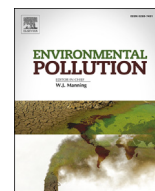
Este trabajo ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

- **Arroyo V**, Díaz J, Carmona R, Ortiz C, Linares C. “*Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001-2009*”. Environ Pollut. 2016 Nov;218:1154-1161. doi: 10.1016/j.envpol.2016.08.069. Epub 2016 Aug 30. PubMed PMID: 27589893.
- Díaz J, **Arroyo V**, Ortiz C, Carmona R, Linares C. “*Effect of Environmental Factors on Low Weight in Non-Premature Births: A Time Series Analysis*”. PLoS One. 2016 Oct 27;11(10):e0164741. doi: 10.1371/journal.pone.0164741. eCollection 2016. PubMed PMID: 27788159; PubMed Central PMCID: PMC5082809.
- **Arroyo V**, Díaz J, Salvador P, Linares C. “*Impact of air pollution on low birth weight in Spain: An approach to a National Level Study*”. Environ Res. 2019 Apr;171:69-79. doi: 10.1016/j.envres.2019.01.030. Epub 2019 Jan 14. PubMed PMID: 30660920.
- **Arroyo V**, Linares C, Díaz J. “*Premature births in Spain: Measuring the impact of air pollution using time series analyses*”. Sci Total Environ. 2019 Apr 10;660:105-114. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.12.470. Epub 2019 Jan 3. PubMed PMID: 30639707.



Contents lists available at ScienceDirect

## Environmental Pollution

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/envpol](http://www.elsevier.com/locate/envpol)Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001–2009<sup>☆</sup>Virginia Arroyo<sup>a, b</sup>, Julio Díaz<sup>a</sup>, Rocío Carmona<sup>a</sup>, Cristina Ortiz<sup>a</sup>, Cristina Linares<sup>a, \*</sup><sup>a</sup> National School of Public Health, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain<sup>b</sup> University of Salamanca Health Care Complex (Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/CAUSA), Salamanca, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 24 May 2016

Received in revised form

25 August 2016

Accepted 25 August 2016

Available online xxx

## Keywords:

Environmental factors

Air pollution

Preterm births

Low birth weight

## ABSTRACT

**Background/objectives:** Low birth weight (<2500 g) (LBW), premature birth (<37 weeks of gestation) (PB), and late foetal death (<24 h of life) (LFD) are causes of perinatal morbi-mortality, with short- and long-term social and economic health impacts. This study sought to identify gestational windows of susceptibility during pregnancy and to analyse and quantify the impact of different air pollutants, noise and temperature on the adverse birth outcomes.

**Methods:** Time-series study to assess the impact of mean daily PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> (μg/m<sup>3</sup>), mean daily diurnal (Leqd) and nocturnal (Leqn) noise levels (dB(A)), maximum and minimum daily temperatures (°C) on the number of births with LBW, PB or LFD in Madrid across the period 2001–2009. We controlled for linear trend, seasonality and autoregression. Poisson regression models were fitted for quantification of the results. The final models were expressed as relative risk (RR) and population attributable risk (PAR).

**Results:** Leqd was observed to have the following impacts in LBW: at onset of gestation, in the second trimester and in the week of birth itself. NO<sub>2</sub> had an impact in the second trimester. In the case of PB, the following: Leqd in the second trimester, Leqn in the week before birth and PM<sub>2.5</sub> in the second trimester. In the case of LFD, impacts were observed for both PM<sub>2.5</sub> in the third trimester, and minimum temperature. O<sub>3</sub> proved significant in the first trimester for LBW and PB, and in the second trimester for LFD.

**Conclusions:** Pollutants concentrations, noise and temperature influenced the weekly average of new-borns with LBW, PB and LFD in Madrid. Special note should be taken of the effect of diurnal noise on LBW across the entire pregnancy. The exposure of pregnant population to the environmental factors analysed should therefore be controlled with a view to reducing perinatal morbi-mortality.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

According to the Euro-PERISTAT Network's latest report (European Health Perinatal Report, 2014), low birth weight (LBW), defined as any newborn having a weight of less than 2500 g (UNICEF, WHO 2004), and premature birth (PB), defined as any birth prior to 37 weeks of pregnancy (UNICEF, WHO 2004), displayed a rising trend in Europe with prevalence ranging from 15% to 16% and 5%–13% respectively. At a global level, PB ranks as the leading cause of neonatal death during the first month of life, and the second leading cause, after pneumonia, among children and

infants under the age of 5 years. In developed countries, PB is the leading cause of perinatal morbidity and mortality (Curran, 2014), with health consequences ranging from physical and cognitive developmental delay (Duncan and Magnuson, 2013) to increased risk of developing chronic and infectious diseases (Curran, 2014; Wang et al., 1997). LBW can likewise give rise to lifelong impairments due to respiratory, circulatory and neurological diseases and disorders (Martin et al., 2002; Osmond and Barker, 2000). Accordingly, these adverse birth outcomes are a major health burden both socially and economically (Petrou et al., 2001). Despite their importance, their aetiology continues to be uncertain, with scientific evidence pointing to chemical air pollution (Iniguez et al., 2015), distance from road traffic (Dadvand et al., 2014), noise levels (Gehring et al., 2014) and ambient temperature (Schifano et al., 2013) as possible risk factors. Furthermore, there are reports which show that the intrauterine development stage is not risk-free

<sup>☆</sup> This paper has been recommended for acceptance by David Carpenter.

\* Corresponding author. National School of Public Health, Carlos III Institute of Health, Monforte de Lemos, 5, Madrid, Madrid 28029, Spain.

E-mail address: [clinares@isciii.es](mailto:clinares@isciii.es) (C. Linares).



for the foetus, (Olsen, 2000; Goldman and Koduru, 2000), with the impact on health occurring at even lower pollutant concentrations than in the case of adults (Weiss and Landrigan, 2000).

After being inhaled and reaching the blood circulation, both PM<sub>2.5</sub> particulate matter and ultrafine matter, due to its small size (less than 0.1 µm) and anthropic composition, can cause oxidative stress (Hoogendoorn et al., 2012; Burton and Jauniaux, 2011) and a pro-inflammatory (Risom et al., 2005) and pro-thrombotic state (Martinelli et al., 2013), with ensuing placental hypoperfusion. The latter, if severe, can cause foetal death, and, if mild, will not only give rise to maternal arterial hypertension (Babisch and Kamp, 2009) but, as a consequence, will also give rise to intrauterine growth restriction due to the reduced supply of oxygen and nutrients (Erickson and Arbour, 2014). With respect to pollutant oxides (NO<sub>x</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>), the principal target organ in the childhood population is known to be the respiratory system, causing an increase in the inflammatory response, due to impaired alveolar macrophage function (Li et al., 2002), which can in turn bring about exacerbation of basic respiratory disorders (asthma), respiratory difficulty with pain and coughing, and a lower risk of pulmonary infection. In the specific case of O<sub>3</sub>, there is evidence to show that it may even trigger cardiovascular problems, due to a reduction in blood-vessel diameter (Park et al., 2005).

There is less scientific evidence on acoustic pollution and its effects on these variables at birth (Díaz and Linares 2016). Exposure to occupational and aircraft noise (Figa-Talamanca, 2006) is known to lead to a curtailed gestation period (Magann et al., 2005) and intrauterine growth restriction, but is not known to affect LBW, except where this occurs in a full-term birth (Gehring et al., 2014). Insofar as its mechanism of action is concerned, noise is considered to be an environmental stressor which affects foetal growth directly and/or indirectly, by activating the endocrine system of exposed subjects (Dancause et al., 2011), causing maternal arterial hypertension (Okun et al., 2009) and an ensuing increase in adverse outcomes during pregnancy and birth (Babisch and Kamp, 2009; Gehring et al., 2014). A relationship has also been established between nocturnal noise and sleep disorder, by reason of the former being viewed as a stress factor (Dunkel Schetter and Tanner, 2012).

There is a similar lack of knowledge about the impact had by ambient temperature on adverse birth outcomes. There are studies which associate it with: LBW across pregnancy (Pereira et al., 2012; Dadvand et al., 2014) and in the third trimester (Kloog et al., 2015); PB across pregnancy (Kloog et al., 2015), due to the positive link observed for hot -though not cold-temperatures (Schifano et al., 2013); a curtailed gestation period (Dadvand et al., 2013); and stillbirth (Strand et al., 2012). No conclusive results have been obtained for this risk factor, whether in terms of the magnitude of the effect or in terms of possible windows of susceptibility (Carolan-Olah and Frankowska, 2014) and, as with acoustic pollution, its effect may be influenced by chemical pollutants (Wang et al., 2013). Among the possible physiological mechanisms suggested is also that of being an environmental stress factor (hot temperatures in particular) which triggers pre-eclampsia and sleeping difficulty (Okun et al., 2009). Furthermore, it should be noted: firstly, that the physiological characteristics peculiar to pregnant woman render them more susceptible to suffering thermal stress due to changes in temperature (Strand et al., 2012); and secondly, that the foetal metabolism itself entails an increase in internal heat generation (Wells and Cole, 2002).

Recently, time-series studies have been undertaken to address adverse birth outcomes and various environmental factors (Schifano et al., 2013; Díaz and Linares 2016; Arroyo et al., 2016). This is because this design has a lower cost in terms of money and time than do other classical epidemiological designs, such as cohort or case-control studies. Although this type of design has less power

in terms of inferring causal associations, time-series studies nevertheless offer the advantage of being able to establish associations in which individual exposure factors that remain unchanged over time (such as smoking habit) pose no bias, since what is detected are statistically significant temporal associations between the exposure factor and the health event (Recio et al., 2016). The generalisation of exposure to urban environmental risk factors makes this field of study a key target area for public health efforts, since part of the short- and long-term health effects at a social and economic level can be reduced by taking appropriate decisions aimed at prevention.

This study sought to use a time-series design in order to: analyse and quantify the impact had by urban environmental risk factors –chemical pollution, noise levels and temperature– to which pregnant women are exposed across the 37 weeks preceding a full-term birth, on the number of newborns with LBW (<2500 g), PB (<37 weeks of gestation) and LFD (death within the first 24 h of life) in the Madrid metropolitan area across the period 2001–2009; and also ascertain the possible existence of windows of susceptibility during intrauterine development.

## 2. Methods

### 2.1. Study area

The city of Madrid is a metropolitan area with a high population density situated in the central region of Spain. With a mean daily intensity of over 100,000 vehicles in the city (Ministerio de Fomento Gobierno de España, 2014), road traffic is the principal source of pollutant emissions and urban noise (Tobías et al., 2015). This, taken together with the specific features of the city's vehicle fleet, characterised by a high average age and large number of diesel-powered vehicles (DGT, 2015; Prieto et al., 2014), contributes to the fact that Madrid registers seasonal episodes of high air-pollution levels. These peaks are favoured in turn by the city's typical meteorological stability, low rainfall and episodes of Saharan dust intrusions (AEMET, 2014).

### 2.2. Study population

The study population consisted of all live singleton births whose mothers resided in the city of Madrid and whose birth certificates had been filed in the period 1 January 2001 to 31 December 2009. The data were furnished by the Madrid Regional Directorate-General of Economic Statistics & Technological Innovation. Based on this daily distribution of births, we recorded all births that presented with low birth weight (LBW) (birth weight <2500 g; International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10): P07.0–P07.1), births that were premature (PB), (occurring before the 37th week of pregnancy; ICD-10: P07.2–P07.3), and stillbirths and/or live births that died in the first 24 h of life, late foetal death (LFD) (Woods, 2008).

### 2.3. Study design

We performed a time-series analysis to assess the short-term impact of environmental variables –chemical pollution, noise levels and temperature– on adverse birth outcomes, LBW, PB and LFD in Madrid from 2001 to 2009. For quantification of the effect, we used Poisson regression models, with a final model being obtained for each of these adverse birth outcomes.

### 2.4. Exposure

The environmental variables were created on the basis of

weekly averages, which were calculated, in turn, from the daily means of spatially aggregated data on:

- Chemical pollution: daily mean concentrations ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) of nitrogen dioxide ( $\text{NO}_2$ ), particulate matter less than  $2.5 \mu\text{m}$  in diameter ( $\text{PM}_{2.5}$ ) and tropospheric ozone ( $\text{O}_3$ ), as supplied by the Madrid Municipal Air Quality Monitoring Grid (Ayuntamiento de Madrid, 2014), a network made up of 27 urban background stations.
- Acoustic pollution: mean daily noise levels (dB(A)) for equivalent diurnal noise (7–23 h) (Leqd) and equivalent nocturnal noise (23–7 h) (Leqn), as furnished by the 26 stations making up the Madrid Permanent Acoustic Pollution Monitoring Grid (Red ja de Control de la Contaminación Acústica del Ayuntamiento de Madrid) (Ayuntamiento de Madrid, 2014).

Daily means of the pollutants were estimated on the basis of the average crude values validated by the monitor. Without using any air- or noise-pollution model, these were then assumed to be the exposure values of pregnant women residing in the City of Madrid across the study period.

- Maximum and minimum daily temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ), mean relative humidity (%) and atmospheric pressure (hPa) in Madrid, as furnished by the State Meteorological Agency (Agencia Estatal de Meteorología/AEMET) (AEMET, 2014) for the period 2001–2009.

In addition to controlling for linear trend, seasonality, the autoregressive nature of the series itself, and the covariate, weeks of the month, we also included the variable, pollinic pollution (weekly averages of daily mean concentrations of *Gramineae*, *Plantanaceae*, *Olea europaea* (Olive) and *Cupresaceae* pollen measured in grains/ $\text{m}^3$ ) as supplied by the station attached to the Madrid Regional Palynology Network (Red Palinológica de la Comunidad de Madrid - PALINOCAM).

### 2.5. Statistical analysis

In view of the nature of the variables, LWB, PB and LFD, we decided to fit autoregressive, over-dispersed Poisson regression models (Tobias et al., 2001). We controlled for trend and annual, six-monthly and three-monthly periodicities using sine and cosine functions. The chemical air pollutants ( $\text{PM}_{2.5}$ ,  $\text{NO}_2$  y  $\text{O}_3$ ), noise levels (Leqd and Leqn) and maximum and minimum temperatures were introduced into the model as linear components, controlling for autocorrelation of the series.

To identify the lags at which statistically significant associations between the environmental variables of analysis and the neonatal outcome were established, we created variables lagged until 37 weeks with respect to the date of birth. The reason for this was that 37 is the duration in weeks of a full-term pregnancy and the dividing line between a birth defined as pre-term (<37 weeks) and one defined as full-term ( $\geq 37$  weeks) (Mehren, 2012). In other words, if, during the modelling process, an environmental variable proved significant at lag 30, this would indicate that this significant association occurred 30 weeks before the birth, i.e., at week 7 of pregnancy, around the end of the second month or first trimester of pregnancy. Only statistically significant explanatory lags were introduced into the Poisson regression models. To pinpoint these explanatory lags, we first established the cross-correlation functions (CCFs) between the residuals of the prewhitened series, with prewhitening being performed using Box-Jenkins methodology (Box and Jenkins, 1970). This method consists of modelling each independent environmental variable with an ARIMA model and then applying this model to the dependent variable (LWB, PB and

LFD), thereby eliminating seasonalities and analogous autocorrelations between the two series. As a result of applying the ARIMA model to both series, their residuals were obtained (i.e., the difference between predicted and real values). CCFs were established between the residuals of both prewhitened series. The explanatory lags at which correlations proved statistically significant were then introduced into the subsequent modelling process.

Finally, backward stepwise regression was performed to obtain the best final explanatory model for each of the adverse birth outcomes analysed. During the modelling process we only have included the explanatory lags of the environmental variables, excluding those that were not statistically significant lags. These statistically significant lags were provided by the CCF previously performed.

The results of these models were expressed in the form of relative risks (RRs) with  $p < 0.05$  for every increase of  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in chemical air pollutants, every increase of 1 dB(A) in noise levels, and every increase or decrease of  $10^{\circ}\text{C}$  in maximum temperature. On the basis of the RRs, we calculated the related PAR =  $[(\text{RR}-1)/\text{RR}] \times 100$  (Coste and Spira, 1991).

All analyses were performed using the SPSS Statistics v15.0 (IBM Company) and Stata/SE 11.0 (StataCorp LP) statistical software programmes.

### 3. Results

The average crude birth rate per 1000 inhabitants from 2001 to 2009 was slightly higher than the national figure, i.e., 11.8 for Madrid versus 10.6 for Spain as a whole (INE, 2015). Across the study period, there were 298,705 births in Madrid, and of these 13.3% (39,583 births) had LBW, 8.2% (24,586 births) were PBs, and 0.41% (1214 births) died within the first 24 h of life.

Table 1 shows the descriptive statistics for the environmental variables, air pollution, noise levels and temperature, and for the control variable, pollen. During the study period, daily  $\text{PM}_{2.5}$  concentrations (WHO, 2005) exceeded the WHO guideline value on 329 days (10.0%). In the case of  $\text{NO}_2$ , the WHO guideline value represents annual means, which were exceeded in each and every year of the period analysed. The WHO guideline value for ozone is for an 8-h mean, a measurement not considered in our study, which only used the daily mean to calculate the weekly mean. In terms of acoustic pollution levels, urban noise was the environmental pollutant that most exceeded the WHO guideline values, both during the day and at night, across the study period: the mean Leqd value was 64.6 dB(A), with a daily maximum value of 69.0 dB(A), while the mean Leqn value was 59.4 dB(A), with a daily maximum value of 67.5 dB(A). In all, the WHO guideline values (WHO, 2000) were exceeded on 45% of days and 100% of nights across the period analysed. Insofar as temperature was concerned, there were heat waves on 216 days (6.6%) and cold waves on 34 days (1.0%) during the study period.

By way of example, Fig. 1 shows four CCFs that were established to ascertain the explanatory lags. Fig. 1a shows the CCF established between the residuals of the prewhitened series using ARIMA modelling of the environmental variable, mean daily noise, and the residuals of the series of weekly average births with LBW, with explanatory lags being determined at lags 0, 16 and 34. These were the lags that subsequently proved statistically significant ( $p < 0.05$ ) in the Poisson modelling process. The significance of these explanatory lags lies in the fact that the effect of Leqd is felt: in week 37 (lag 0) or third trimester of pregnancy; in week 21 (lag 16), roughly corresponding to the fifth month or second trimester of pregnancy; and lastly, in week 3 (lag 34), roughly corresponding to the first month or first trimester of pregnancy. Similarly, Fig. 1b shows the significant explanatory lags that were established

**Table 1**

Descriptive statistics of adverse birth outcomes, variables of environmental exposure and control variables: Madrid, 2001–2009.

Variable	Sample size (no. of weeks) <sup>a</sup>	Mean	Standard deviation	Min.	Max.
Low birth weight (<2500 g)	470	7	1.1	3.9	10.1
Premature birth (<37 weeks)	470	7.5	1.5	3.4	12.1
Late foetal death (<first 24 h of life)	470	3.7	2.3	0	10
PM <sub>2.5</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	314 <sup>b</sup>	17.1	5.5	6.6	41.7
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	470	59.4	12.5	30.1	107.2
O <sub>3</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	470	35.7	16.1	5.4	75
Leqd (dB(A))	470	64.6	0.9	61.6	67.5
Leqn (dB(A))	470	59.4	0.9	56.6	63
Tmax (°C)	470	20.2	8.4	3.7	36.7
Tmin (°C)	470	10.4	6.3	−2	23.7
Cupresaceae (grains/m <sup>3</sup> )	470	19.3	63.3	0	690.9
Olea europaea (olive) (grains/m <sup>3</sup> )	470	3.3	15.8	0	213.1
Platanaceae (grains/m <sup>3</sup> )	470	21.9	120.1	0	1635.6
Poaceae (Gramineae) (grains/m <sup>3</sup> )	470	7.3	22.3	0	200.9

<sup>a</sup> The sample size was 470 due to this being the number of weeks corresponding to the nine years of the study period.<sup>b</sup> The sample size corresponds to the number of weeks in a period of six years (314 weeks); it was not until 2004 that the Madrid City Council's air pollution monitoring grid (Red de Vigilancia de la Contaminación Atmosférica) was equipped to measure PM<sub>2.5</sub>.

between the residuals of the prewhitened series of the weekly averages of PM<sub>2.5</sub> and PBs, with the explanatory lag being identified at lag 20 (week 17, second trimester of pregnancy), as can be seen from the figure. Lastly, Fig. 1c shows the CCF obtained between the residuals of the prewhitened series of weekly averages of O<sub>3</sub> and the variable, LFD, with the explanatory lag being identified at lag 13 (week 24, second trimester of pregnancy). Fig. 1d shows the significant explanatory lags that were established between the residuals of the prewhitened series of the weekly averages of NO<sub>2</sub> and PBs, with the explanatory lag being identified at lag 17 (week 20, second trimester of pregnancy), as can be seen from the figure.

Table 2 shows the RRs and PAR of the Poisson regression models, along with all the lags that proved significant ( $p < 0.05$ ) in the CCFs established between the environmental variables analysed and the outcomes, LBW, PB and LFD. In the case of LBW, significant pollutants included diurnal noise across various stages of pregnancy, with Leqd registering an impact in the first trimester, RR = 1.033 (95% CI: 1.027–1.040), second trimester, RR = 1.044 (1.037–1.052), and third trimester of pregnancy, RR = 1.014 (1.008–1.020). The impact of chemical pollutants on LBW was divided between NO<sub>2</sub> at two points of the second trimester of pregnancy, with an RR = 1.014 (1.011–1.017) corresponding to lag 20, and with an RR = 1.011 (1.007–1.014) corresponding to lag 14, and a joint PAR of 2.45%. Similarly, O<sub>3</sub> had a statistically significant effect in the first trimester of pregnancy. The effect of maximum temperature was statistically significant in the second trimester of pregnancy, with an RR = 1.003 (1.002–1.004).

In the case of PB, the environmental variables, diurnal noise and nocturnal noise, were significant, with Leqd in the second trimester of pregnancy registering an RR = 1.031 (95% CI: 1.024–1.039) and Leqn in the third trimester registering an RR = 1.020 (95% CI: 1.012–1.028). The chemical pollutants which had an impact on PB were PM<sub>2.5</sub> concentrations in the second trimester, with an RR = 1.026 (1.018–1.034), and O<sub>3</sub>, again in the first trimester of pregnancy.

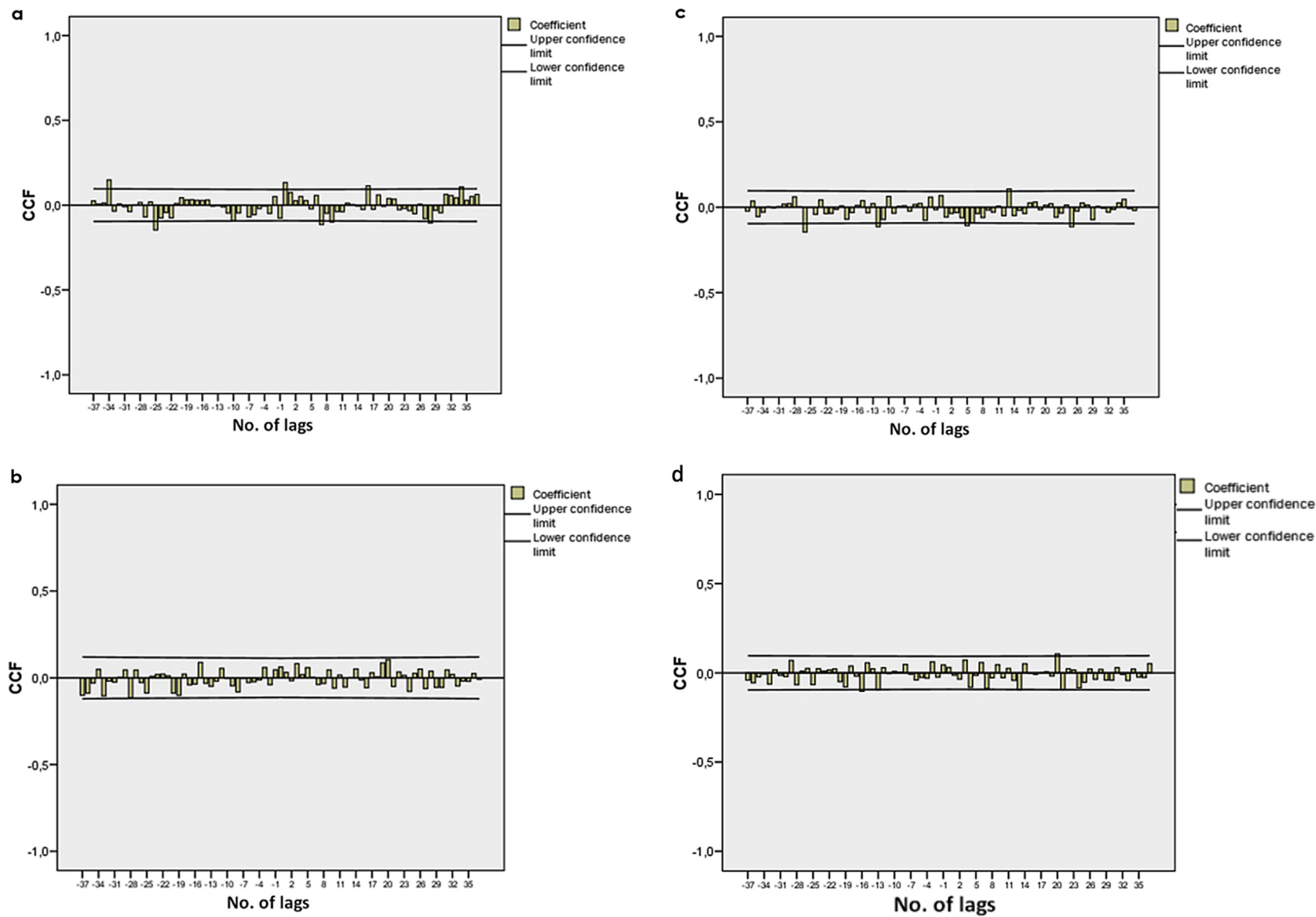
In the case of LFD, all three chemical pollutants analysed proved to be relevant: O<sub>3</sub>, at a point later in time than for the previous two outcomes, i.e., the second trimester, with an RR = 1.155 (1.147–1.163); PM<sub>2.5</sub> in the third trimester, with an RR = 1.115 (1.103–1.126); and NO<sub>2</sub> also in the last third of pregnancy, with an RR = 1.028 (1.023–1.033). Whereas no statistically significant results were found for acoustic pollution, these were nevertheless in evidence for minimum temperature, namely, in the third trimester of pregnancy, with an RR = 1.037 (1.035–1.039).

#### 4. Discussion

The descriptive statistics obtained for adverse birth outcomes in Madrid (Table 1) are in line with those issued by the Euro-PERISTAT Network (European Health Perinatal Report, 2014) for Spain, which rank it as having one of the highest LBW and PB rates along with one of the lowest LFD rates in Europe (3.7 deaths per 1000 births), with the last-mentioned figure being an indicator of the high health-care quality of the neonatal services provided.

With respect to the chemical pollution data analysed for the study period, it should be noted that the results relating to exceedance of WHO guideline values are not comparable, since PM figures refer to daily while NO<sub>2</sub> figures to annual values. Despite the fact that pollution prevention plans in Madrid are activated by exceedance of hourly NO<sub>2</sub> values set by the European Directive (Official Journal European Union, 2008), this does not imply compliance with European Union (EU) statutory PM<sub>2.5</sub> emission values. The reason for this is that EU PM<sub>2.5</sub> concentrations refer to mean annual values and thus do not come into operation for the purpose of triggering immediate intervention measures, as in the case of NO<sub>2</sub> (Linares et al., 2009). Data published in the latest Madrid air quality report (Ecologistas en Acción, 2015) highlight non-compliance with the legal limits for NO<sub>2</sub> concentrations, and point to future problems with regard to O<sub>3</sub>. Nonetheless, from the standpoint of health effects in the Madrid metropolitan area, it is PM<sub>2.5</sub> concentrations that have the greatest impact on the general population, children and persons over the age of 75 years (Jiménez et al., 2009; Linares et al., 2009; Linares and Díaz, 2010).

With respect to the results obtained for LBW, Leqd was the variable that had the most impact across the gestational period, displaying an effect in weeks 3 (first trimester), 21 (second trimester) and 37 (third trimester) of pregnancy; these results agree with the findings of a previous study (Gehring et al., 2014) which, like ours, jointly examined the effect of chemical pollution, acoustic pollution and temperature, and likewise showed the existence of an effect on LBW attributable to noise. Furthermore, stress must be laid on the importance of the fact that an uninterrupted association has been established with this variable across the entire pregnancy, indicating that noise appears to act as a stress factor on pregnant women, causing a rise in blood pressure (Okun et al., 2009; Beltran et al., 2013; Hohmann et al., 2013), an increased risk of adverse birth outcomes (Babish and Kamp, 2009) and a higher *a posteriori* risk of the mother developing cardiovascular disease (Charlton et al., 2014). The results obtained for the chemical pollutant, NO<sub>2</sub>, and its influence on LBW show it to be equally



**Fig. 1.** Cross-correlation functions (CCFs) between the adverse birth outcomes analysed and the various environmental variables with which the explanatory lags were established. a. CCF of the weekly averages of diurnal noise ( $Leq,d$ ) and births with low birth weight: Madrid, 2001–2009. b. CCF of the weekly averages of  $PM_{2.5}$  and daily premature births: Madrid, 2001–2009. c. CCF of the weekly averages of  $O_3$  and daily foetal deaths: Madrid, 2001–2009. d. CCF of the weekly averages of  $NO_2$  and daily premature births: Madrid, 2001–2009.



**Table 2**  
Relative risks (RRs) and Proportional attributable risks (PARs) obtained in the Poisson models for the variables of low birth weight, premature birth and late foetal death: Madrid, 2001–2009. Shown in brackets are the explanatory lags for each significant environmental variable.

Low birth weight (<2500 g)	Wk. gest. <sup>a</sup> (trimester)	RR			PAR (%)	Cumulative PAR (%)	p-value
NO <sub>2</sub> (lag 14)	23 (2nd Tr.)	1.011	1.007	1.014	1.06	2.45 <sup>b</sup>	0.000
NO <sub>2</sub> (lag 20)	17 (2nd Tr.)	1.014	1.011	1.017	1.39		0.000
O <sub>3</sub> (lag 25)	12 (1st Tr.)	1.005	1.001	1.008	0.46	–	0.005
Leqd (lag 0)	37 (3rd Tr.)	1.014	1.008	1.023	1.36	8.84 <sup>c</sup>	0.000
Leqd (lag 16)	21 (2nd Tr.)	1.044	1.037	1.052	4.25		0.000
Leqd (lag 34)	3 (1st Tr.)	1.033	1.027	1.040	3.23		0.000
Tmax (lag 14)	23 (2nd Tr.)	1.003	1.002	1.004	0.31	–	0.000
Premature birth (<37 wk gest.)	Wk. gest. (natural no.) <sup>a</sup>	RR			PAR (%)	Cumulative PAR (%)	p-value
PM <sub>2.5</sub> (lag 20)	17 (2nd Tr.)	1.026	1.018	1.034	2.53	–	0.000
O <sub>3</sub> (lag 25)	12 (1st Tr.)	1.011	1.007	1.014	1.05	–	0.000
Leqd (lag 16)	21 (2nd Tr.)	1.031	1.024	1.039	3.05	–	0.000
Leqn (lag 1)	36 (3rd Tr.)	1.020	1.012	1.028	1.95	–	0.000
Late foetal death (<first 24 h of life)	Wk. gest. (natural no.) <sup>a</sup>	RR			PAR (%)	Cumulative PAR (%)	p-value
NO <sub>2</sub> (lag 4)	33 (3rd Tr.)	1.028	1.023	1.033	2.72	–	0.000
PM <sub>2.5</sub> (lag 6)	31 (3rd Tr.)	1.115	1.103	1.126	10.27	–	0.000
O <sub>3</sub> (lag 13)	24 (2nd Tr.)	1.155	1.147	1.163	13.40	–	0.000
Tmax (lag 20)	17 (2nd Tr.)	1.012	1.010	1.013	1.17	–	0.000
Tmin (lag 2)	35 (3rd Tr.)	1.037	1.035	1.039	3.55	–	0.000

<sup>a</sup> 37 weeks of gestation (i.e., duration of a full-term pregnancy) less the numerical value of the corresponding lag.

<sup>b</sup> Cumulative PAR for NO<sub>2</sub>.

<sup>c</sup> Cumulative PAR for diurnal noise level (Leqd).

noteworthy, in that it seems to have a cumulative effect (Estarlich et al., 2011) around the second trimester of pregnancy, with our analysis yielding RRs higher than those reported in previous studies (Pedersen et al., 2013). The association was detected in weeks 17 and 23 of pregnancy; this time window is similar to that reported by Spanish cohort studies published to date, which have observed a decrease of up to 9% in estimated birth weight and foetal size for increases in NO<sub>2</sub> concentrations above the median of 38 µg/m<sup>3</sup> in weeks 20 and/or 32 of pregnancy (fifth and eighth months of pregnancy respectively) (Iniguez et al., 2012). Despite the fact that no association was found for months 1–7 in other studies, this was observed in the eighth month, with increases of 13.6 ppb of NO<sub>2</sub> seen to give rise to a reduction of as much as 34 g (95% CI: -70 g, 3 g) in birth weight (Rich et al., 2015). Although our study failed to observe a PM<sub>2.5</sub>-related effect on LBW, such an association has nevertheless been established with a high degree of statistical significance on numerous occasions (Stieb et al., 2012; Zhu et al., 2015), even for levels lower than the statutory limits (Pedersen et al., 2013), and specifically in relation to trace elements of potassium and titanium which are possibly being transported by this type of particle (Bell et al., 2012). Furthermore, meta-analyses such as that by Bonzini in 2010 (Bonzini et al., 2010) have shown a stronger relationship between PM<sub>2.5</sub> and LBW than between PM<sub>2.5</sub> and PB, an outcome for which PM<sub>2.5</sub> displayed a statistically significant association in our analysis. Another example of the effect of these concentrations on LBW is to be seen in the study undertaken in Beijing (Rich et al., 2015), which showed a decrease of 18 g (95% CI: -32 g, -3 g) in birth weight for every increase of 19.8 µg/m<sup>3</sup> in PM<sub>2.5</sub> concentrations in or around the eighth month of pregnancy. We attribute the absence of an association in our analysis to high collinearity with the variable, Leqd, since PM<sub>2.5</sub> and noise share the same principal source of emission in Madrid, i.e., road traffic. With regard to the results observed in our study for the variable, maximum temperature, and risk of LBW, the impact was established at lag 14, corresponding to week 23, second trimester of pregnancy. An association has also been reported in previous studies (Pereira et al., 2012; Strand et al., 2012), with a reduction of 1.7 g in birth weight even being brought about by increases in temperature above 29.4 °C (Ngo and Horton, 2016).

Our results for PB show that noise levels had an impact in two ways, namely: Leqd in week 21 (second trimester), midway through the pregnancy, coinciding with the explanatory lag for LBW; and Leqn, with a statistically significant association in week 36 (third trimester) of pregnancy. In the case of prematurity, noise acts as a stress factor which generates pregnancy-induced hypertension (Okun et al., 2009; Beltran et al., 2013; Hohmann et al., 2013) and can bring forward the time of birth. Similarly, it disturbs nocturnal sleep and causes an increase in adverse birth outcomes, as reported by some studies (Hobel and Culhane, 2003; Figa-Talamanca, 2006; Dunkel Schetter and Tanner, 2012) but not by others, in which no relationship was observed (Dzhambov et al., 2014). As regards the impact of weekly averages of PM<sub>2.5</sub> on PB (effect in week 17, second trimester of pregnancy), this association has likewise been observed by some previous studies (Shah and Balkhair, 2011; Stieb et al., 2012; Ferguson, 2013; Nieuwenhuijsen et al., 2013; Dadvand et al., 2013) and not by others (Johnson et al., 2016). No association was observed for NO<sub>2</sub>, a finding in line with previous studies (Johnson et al., 2016). In contrast, the absence of an association with temperature in the results obtained in respect of prematurity is noteworthy, since this is one of the adverse birth outcomes most frequently associated with high temperatures (Schifano et al., 2013; Auger et al., 2014; Carolan-Olah and Frankowska, 2014; Arroyo et al., 2016). High temperatures are considered a potentially acute stress factor for the general population, and even more so for pregnant women, making them an especially susceptible group in heat wave episodes. Indeed, Schifano's study in Rome (Schifano et al., 2013) showed an immediate effect of high temperatures on increased risk of PB, with such risk being 20% higher for every 10 °C rise in temperature in the last two days of pregnancy. Furthermore, a modification of the effect of temperature was observed when O<sub>3</sub> was introduced into the modelling, a variable for which statistically significant results were observed in our analysis. The use of weekly averages in the case of maximum and minimum temperatures and the non-specification of heat wave episodes in our analysis might possibly be factors underlying this lack of association with temperature.

In the case of LFD, it should be noted that the effect of chemical pollutants on mortality is generally seen at a far later stage in the

pregnancy than for LBW or PB. The association observed in the third trimester for PM<sub>2.5</sub> (week 31) and NO<sub>2</sub> (week 33) is in line with the findings reported by previous studies, and the cumulative mechanism described above might possibly lie behind these results (Lai et al., 2013). With respect to the association observed midway through pregnancy between LFD and weekly averages of O<sub>3</sub> (week 24), this same finding was also reported by a recent study (Green et al., 2015), though the association became apparent at a later point in time, i.e., in the third trimester. It should be mentioned here that current knowledge about the effect of this pollutant on adverse birth outcomes is uncertain, ranging from studies in which no association has been reported (Brauer et al., 2008) to others which identify it as a possible protective factor (Ha et al., 2014). As regards the effect of temperature, it should be noted that the relationship found in our analysis for maximum temperature (week 17, second trimester) and minimum temperature (week 35, third trimester) does not agree with previous studies that report no association with LFD (Strand et al., 2012; Schifano et al., 2013) but does agree with what was specifically reported for minimum temperature in a recently published study on the Manhattan area (Ngo and Horton, 2016).

In conclusion, this study shows that maternal exposure to environmental factors, NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub> and O<sub>3</sub>, noise and temperature across the period 2001–2009 in Madrid posed an increased risk of adverse birth outcomes, LBW, PB and LFD. Special mention should be made of the effect of noise, not only because it acts continuously across the entire pregnancy, but also because it does so in an acute form in its role as a birth-precipitating factor. All that has been said above about these factors, along with their short- and long-term impact on health, both social and economic, make investigation and assessment of this field a key target area for public health efforts aimed at addressing these modifiable environmental causes through primary prevention actions.

## Acknowledgements

This study was funded by a “Miguel Servet type 1” grant (SEPY 1037/14), as well as a Health Research Fund grant (Fondo de Investigaciones Sanitarias/FIS Project ENPY 1001/13) from the Carlos III Institute of Health.

## References

- AEMET. State Meteorological Agency, 2014. [www.aemet.es](http://www.aemet.es).
- Arroyo, V., Díaz, J., Ortiz, C., Carmona, R., Sáez, M., Linares, C., 2016 Feb. Short term effect of air pollution, noise and heat waves on preterm births in Madrid (Spain). *Environ. Res. Elsevier* 145, 162–168.
- Auger, N., Naimi, A.I., Smargiassi, A., Lo, E., Kosatsky, T., 2014 May. Extreme heat and risk of early delivery among preterm and term pregnancies. *Epidemiology* 25 (3), 344–350.
- Ayuntamiento de Madrid, 2014. Ayuntamiento de Madrid: Red de Vigilancia de la Calidad del Aire del Ayuntamiento de Madrid. [www.mambiente.munimadrid.es/](http://www.mambiente.munimadrid.es/).
- Babisch, W., Kamp, I van, 2009. Exposure-response relationship of the association between aircraft noise and the risk of hypertension. *Noise Health* 11 (44), 161–168.
- Bell, M.L., Belanger, K., Ebisu, K., Gent, J.F., Leaderer, B.P., 2012 Aug. Relationship between birth weight and exposure to airborne fine particulate potassium and titanium during gestation. *Environ. Res.* 117, 83–89.
- Beltran, A., Wu, J., Laurent, O., 2013 Dec 20. Associations of meteorology with adverse pregnancy outcomes: a systematic review of preeclampsia, preterm birth and birth weight. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 11 (1), 91–172.
- Bonzini, M., Carugno, M., Grillo, P., Mensi, C., Bertazzi, P.A., Pesatori, A.C., 2010. Impact of ambient air pollution on birth outcomes: systematic review of the current evidences. *Med. Lav.* 101 (5), 341–363.
- Box, G., Jenkins, G., 1970. *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. Holden-Day, San Francisco.
- Brauer, M., Lencar, C., Tamburic, L., Koehoorn, M., Demers, P., Karr, C., 2008 Jan 23. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environ. Health Perspect.* 116 (5), 680–686.
- Burton, G.J., Jauniaux, E., 2011 Jun. Oxidative stress. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. Elsevier Ltd* 25 (3), 287–299.
- Carolan-Olah, M., Frankowska, D., 2014 Jan. High environmental temperature and preterm birth: a review of the evidence. *Midwifery. Elsevier* 30 (1), 50–59.
- Charlton, F., Tooher, J., Rye, K.-A., Hennessy, A., 2014 Mar. Cardiovascular risk, lipids and pregnancy: preeclampsia and the risk of later life cardiovascular disease. *Hear Lung Circ. Australian New Zealand Society of Cardiac and Thoracic Surgeons (ANZSCTS) and the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ)* 23 (3), 203–212.
- Coste, J., Spira, A., 1991. Le proportion of cases attributable to public health: definition(s), estimation(s) et interpretation. *Rev. d'épidémiologie santé publique* 39 (4), 399–411.
- Curran, J., 2014 April. Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Perinatal Health Results and Discussion Perinatal Mortality is Defined as Fetal Deaths Beginning at, pp. 1–15.
- Dadvand, P., Ostro, B., Figueras, F., Foraster, M., Basagaña, X., Valentín, A., et al., 2014 Jul. Residential proximity to major roads and term low birth weight: the roles of air pollution, heat, noise, and road-adjacent trees. *Epidemiology* 25 (4), 518–525.
- Dadvand, P., Parker, J., Bell, M.L., Bonzini, M., Brauer, M., Darrow, L.A., et al., 2013 Mar 6. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ. Health Perspect.* 121 (3), 267–373.
- Dancuse, K.N., Laplante, D.P., Oremus, C., Fraser, S., Brunet, A., King, S., 2011 Dec. Disaster-related prenatal maternal stress influences birth outcomes: project ice storm. *Early Hum. Dev.* 87 (12), 813–820.
- DGT, 2015. Informe General Dirección General de Tráfico: parque de vehículos 2015 municipio de Madrid. [www.dgt.es/](http://www.dgt.es/).
- Díaz, J., Linares, C., 2016 Jan. Traffic noise and adverse birth outcomes in Madrid: a time-series analysis. *Epidemiology* 27 (1), e2–3.
- Duncan, G.J., Magnuson, K., 2013 Feb. Investing in preschool programs. *J. Econ. Perspect.* 27 (2), 109–132.
- Dunkel Schetter, C., Tanner, L., 2012 Mar. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr. Opin. Psychiatry* 25 (2), 141–148.
- Dzhambov, A.M., Dimitrova, D.D., Dimitrakova, E.D., 2014. Noise exposure during pregnancy, birth outcomes and fetal development: meta-analyses using quality effects model. *Folia Med. Plovdiv.* 56 (3), 204–214.
- Ecologistas en Acción, 2015. La calidad del aire en la ciudad de Madrid en 2015, pp. 1–21.
- Erickson, A.C., Arbour, L., 2014. The shared pathoetiological effects of particulate air pollution and the social environment on fetal-placental development. *J. Environ. Public Health* 2014, 1–20.
- Estarlich, M., Ballester, F., Aguilera, I., Fernández-Somoano, A., Lertxundi, A., Llop, S., et al., 2011 Sep. Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. *Environ. Health Perspect.* 119 (9), 1333–1338.
- European Health Perinatal Report, 2014. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. [www.europeristat.com](http://www.europeristat.com).
- Ferguson, K.K., O'Neill, M.S., Meeker, J.D., 2013 Feb. Environmental contaminant exposures and preterm birth: a comprehensive review. *J. Toxicol. Environ. Heal Part B* 16 (2), 69–113.
- Figa-Talamanca, I., 2006 Dec 1. Occupational risk factors and reproductive health of women. *Occup. Med.* 56 (8), 521–531.
- Gehring, U., Tamburic, L., Sbihi, H., Davies, H.W., Brauer, M., 2014 May. Impact of noise and air pollution on pregnancy outcomes. *Epidemiology* 25 (3), 351–358.
- Goldman, L.R., Koduru, S., 2000 Jun. Chemicals in the environment and developmental toxicity to children: a public health and policy perspective. *Environ. Health Perspect.* 108 (June), 443.
- Green, R., Sarovar, V., Malig, B., Basu, R., 2015 Jun 1. Association of stillbirth with ambient air pollution in a California cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 181 (11), 874–882.
- Ha, S., Hu, H., Roussos-Ross, D., Haidong, K., Roth, J., Xu, X., 2014 Oct. The effects of air pollution on adverse birth outcomes. *Environ. Res. Elsevier* 134, 198–204.
- Hobel, C., Culhane, J., 2003 May. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J. Nutr.* 133 (5 Suppl. 2), 1709S–1717S.
- Hohmann, C., Grabenhenrich, L., de Kluizenaar, Y., Tischer, C., Heinrich, J., Chen, C.-M., et al., 2013 Jun. Health effects of chronic noise exposure in pregnancy and childhood: a systematic review initiated by ENRIECO. *Int. J. Hyg. Environ. Health. Elsevier GmbH.* 216 (3), 217–229.
- Hoogendoorn, B., Berube, K., Gregory, C., Jones, T., Sexton, K., Brennan, P., et al., 2012 Dec. Gene and protein responses of human lung tissue explants exposed to ambient particulate matter of different sizes. *Inhal. Toxicol.* 24 (14), 966–975.
- INE, 2015. *Movimiento Natural de la Población. Fenómenos Demográficos*. 2015.
- Íñiguez, C., Ballester, F., Estarlich, M., Esplugues, A., Murcia, M., Llop, S., et al., 2012 Oct. Prenatal exposure to traffic-related air pollution and fetal growth in a cohort of pregnant women. *Occup. Environ. Med.* 69 (10), 736–744.
- Íñiguez, C., Esplugues, A., Sunyer, J., Basterrechea, M., Fernández-Somoano, A., Costa, O., et al., 2015 Feb. Prenatal exposure to NO<sub>2</sub> and ultrasound measures of fetal growth in the Spanish INMA cohort. *Environ. Health Perspect.* 124 (2), 235–242.
- Jiménez, E., Linares, C., Rodríguez, L.F., Bleda, M.J., Díaz, J., 2009. Short-term impact of particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) on daily mortality among the over-75 age group in Madrid (Spain). *Sci. Total Environ.* 407, 5486–5492.
- Johnson, S., Bobb, J.F., Ito, K., Savitz, D.A., Elston, B., Shmool, J.L.C., et al., 2016 Feb 5. Ambient fine particulate matter, nitrogen dioxide, and preterm birth in New

- York city. *Environ. Health Perspect.* (February)
- Kloog, I., Melly, S.J., Coull, B.A., Nordio, F., Schwartz, J.D., 2015 Oct. Using satellite-based spatiotemporal resolved air temperature exposure to study the association between ambient air temperature and birth outcomes in Massachusetts. *Environ. Health Perspect.* 123 (10), 1053–1058.
- Lai, H.-K., Tsang, H., Wong, C.-M., 2013. Meta-analysis of adverse health effects due to air pollution in Chinese populations. *BMC Public Health* 13 (1), 360.
- Li, N., Kim, S., Wang, M., Froines, J., Sioutas, C., Nel, A., 2002 May. Use of a stratified oxidative stress model to study the biological effects of ambient concentrated and diesel exhaust particulate matter. *Inhal. Toxicol.* 14 (5), 459–486.
- Linares, C., Díaz, J., Tobías, A., 2009. Are the limit values proposed by the new European Directive 2008/50 for PM<sub>2.5</sub> safe for health? *Eur. J. Public Health* 19, 357–358.
- Linares, C., Díaz, J., 2010. Short-term effect of PM<sub>2.5</sub> on daily hospital admissions in Madrid (2003–2005). *Int. J. Environ. Health Res.* 20, 129–140.
- Magann, E.F., Evans, S.F., Chauhan, S.P., Nolan, T.E., Henderson, J., Klausen, J.H., et al., 2005 Sep. The effects of standing, lifting and noise exposure on preterm birth, growth restriction, and perinatal death in healthy low-risk working military women. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 18 (3), 155–162.
- Martin, J.A., Hamilton, B.E., Ventura, S.J., Menacker, F., Park, M.M., 2002 Feb 12. Births: final data for 2000. National vital statistics reports: from the centers for disease control and prevention, national center for health statistics. *Natl. Vital Stat. Syst.* 50 (5), 1–101.
- Martinelli, N., Olivieri, O., Girelli, D., 2013 Jun. Air particulate matter and cardiovascular disease: a narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 24 (4), 295–302.
- Mehren, E., 2012. Born too soon. *J. Perinatol.* 13 (5), 393–396.
- Ministerio de Fomento Gobierno de España, 2014. Estudio de la Intensidad Media Diaria (IMD) de circulación 2014. [www.fomento.gob.es/](http://www.fomento.gob.es/).
- Ngo, N.S., Horton, R.M., 2016 Jan. Climate change and fetal health: the impacts of exposure to extreme temperatures in New York City. *Environ. Res. Elsevier* 144, 158–164.
- Nieuwenhuijsen, M.J., Dadvand, P., Grellier, J., Martinez, D., Vrijheid, M., 2013. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ. Health* 12 (1), 6.
- Okun, M.L., Roberts, J.M., Marsland, A.L., Hall, M., 2009 Apr. How disturbed sleep may be a risk factor for adverse pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol. Surv.* 64 (4), 273–280.
- Official Journal of the European Union, 11 June 2008. Directive 2008/50 CE of the European Parliament and Council of 21 May 2008 on Ambient Air Quality and Cleaner Air for Europe.
- Olsen, J., 2000. Prenatal exposures and long-term health effects. *Epidemiol. Rev.* 22 (1), 76–81.
- Osmond, C., Barker, D.J., 2000 Jun. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ. Health Perspect.* 108 (Suppl. 1(3)), 545–553.
- Park, S.K., O'Neill, M.S., Vokonas, P.S., Sparrow, D., Schwartz, J., 2005 Mar. Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study. *Environ. Health Perspect.* 113 (3), 304–309.
- Pedersen, M., Giorgis-Allemand, L., Bernard, C., Aguilera, I., Andersen, A.-M.N., Ballester, F., et al., 2013 Nov. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir. Med.* 1 (9), 695–704.
- Pereira, G., Cook, A., Haggard, F., Bower, C., Nassar, N., 2012 Jan. Seasonal variation in fetal growth: accounting for sociodemographic, biological, and environmental exposures. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 206 (1), 74e1–74e7.
- Petrou, S., Sach, T., Davidson, L., 2001 Mar. The long-term costs of preterm birth and low birth weight: results of a systematic review. *Child. Care Health Dev.* 27 (2), 97–115.
- Prieto, F., Alfonso, C., Guadilla, S., Santamarta, J.A.J., 2014. Informe anual: Sostenibilidad en España-Sos 14. Sostenibilidad, Obs D E L A.
- Recio, A., Linares, C., Banegas, J.R., Díaz, J., 2016 Apr. Road traffic noise effects on cardiovascular, respiratory, and metabolic health: an integrative model of biological mechanisms. *Environ. Res.* 146 (14), 359–370.
- Rich, D.Q., Liu, K., Zhang, J., Thurston, S.W., Stevens, T.P., Pan, Y., et al., 2015 Sep 12. Differences in birth weight associated with the 2008 Beijing Olympics air pollution reduction: results from a natural experiment. *Environ. Health Perspect.* 123 (9), 880–887.
- Risom, L., Møller, P., Loft, S., 2005 Dec. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen* 592 (1–2), 119–137.
- Shah, P.S., Balkhair, T., 2011 Feb. Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ. Int.* 37 (2), 498–516.
- Schifano, P., Lallo, A., Asta, F., De Sario, M., Davoli, M., Michelozzi, P., 2013 Nov. Effect of ambient temperature and air pollutants on the risk of preterm birth, Rome 2001–2010. *Environ. Int. Elsevier B.V.* 61, 77–87.
- Stieb, D.M., Chen, L., Eshoul, M., Judek, S., 2012 Aug. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 117, 100–111.
- Strand, L.B., Barnett, A.G., Tong, S., 2012 Jan 15. Maternal exposure to ambient temperature and the risks of preterm birth and stillbirth in Brisbane, Australia. *Am. J. Epidemiol.* 175 (2), 99–107.
- Tobias, A., Díaz, J., Saez, M., Alberdi, J.C., 2001. Use of poisson regression and box-jenkins models to evaluate the short-term effects of environmental noise levels on daily emergency admissions in Madrid, Spain. *Eur. J. Epidemiol.* 17 (8), 765–771.
- Tobías, A., Recio, A., Díaz, J., Linares, C., 2015 Feb. Health impact assessment of traffic noise in Madrid (Spain). *Environ. Res. Elsevier* 137, 136–140.
- UNICEF, WHO, 2004. United Nations Children's Fund and World Health Organization, Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates.
- Wang, X., Ding, H., Ryan, L., Xu, X., 1997 May 1. Association between air pollution and low birth weight: a community-based study. *Environ. Health Perspect.* 105 (5), 514–520.
- Wang, J., Williams, G., Guo, Y., Pan, X., Tong, S., 2013 Dec. Maternal exposure to heatwave and preterm birth in Brisbane, Australia. *BJOG* 120 (13), 1631–1641.
- Weiss, B., Landrigan, P.J., 2000 Jun. The developing brain and the environment: an introduction. *Environ. Health Perspect.* 108 (Suppl. 1(3)), 373–374.
- Wells, J.C.K., Cole, T.J., 2002 Nov. Birth weight and environmental heat load: a between-population analysis. *Am. J. Phys. Anthropol.* 119 (3), 276–282.
- WHO, 2005. Air Quality Guidelines for Particulate Matter, Ozone, Nitrogen Dioxide and Sulfur Dioxide: Global Update 2005. Geneva. Summary of: 1–21.
- WHO, 2000. Guidelines for Community Noise Geneva.
- Woods, R., 2008 Jun 1. Long-term trends in fetal mortality: implications for developing countries. *Bull. World Health Organ.* 86 (6), 460–466.
- Zhu, X., Liu, Y., Chen, Y., Yao, C., Che, Z., Cao, J., 2015 Mar 28. Maternal exposure to fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 22 (5), 3383–3396.

RESEARCH ARTICLE

# Effect of Environmental Factors on Low Weight in Non-Premature Births: A Time Series Analysis

Julio Díaz<sup>1</sup>, Virginia Arroyo<sup>2</sup>, Cristina Ortiz<sup>1</sup>, Rocío Carmona<sup>1</sup>, Cristina Linares<sup>1\*</sup>

**1** National School of Public Health, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain, **2** Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA), Salamanca, Spain

\* [clinares@isciii.es](mailto:clinares@isciii.es)



## Abstract

### Objective

Exposure to pollutants during pregnancy has been related to adverse birth outcomes. LBW can give rise to lifelong impairments. Prematurity is the leading cause of LBW, yet few studies have attempted to analyse how environmental factors can influence LBW in infants who are not premature. This study therefore sought to analyse the influence of air pollution, noise levels and temperature on LBW in non-premature births in Madrid during the period 2001–2009.

### Methods

Ecological time-series study to assess the impact of PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> concentrations, noise levels, and temperatures on LBW among non-premature infants across the period 2001–2009. Our analysis extended to infants having birth weights of 1,500 g to 2,500 g (VLBW) and less than 1,500 g (ELBW). Environmental variables were lagged until 37 weeks with respect to the date of birth, and cross-correlation functions were used to identify explaining lags. Results were quantified using Poisson regression models.

### Results

Across the study period 298,705 births were registered in Madrid, 3,290 of which had LBW; of this latter total, 1,492 were non-premature. PM<sub>2.5</sub> was the only pollutant to show an association with the three variables of LBW in non-premature births. This association occurred at around the third month of gestation for LBW and VLBW (LBW: lag 23 and VLBW: lag 25), and at around the eighth month of gestation for ELBW (lag 6). Leqd was linked to LBW at lag zero. The RR of PM<sub>2.5</sub> on LBW was 1.01 (1.00 1.03). The RR of Leqd on LBW was 1.09 (0.99 1.19) ( $p < 0.1$ ).

## OPEN ACCESS

**Citation:** Díaz J, Arroyo V, Ortiz C, Carmona R, Linares C (2016) Effect of Environmental Factors on Low Weight in Non-Premature Births: A Time Series Analysis. PLoS ONE 11(10): e0164741. doi:10.1371/journal.pone.0164741

**Editor:** Sari Helena Räisänen, Aalto University Helsinki Institute for Information Technology, FINLAND

**Received:** August 3, 2016

**Accepted:** September 29, 2016

**Published:** October 27, 2016

**Copyright:** © 2016 Díaz et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** The author(s) received no specific funding for this work.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.



## Conclusions

The results obtained indicate that  $PM_{2.5}$  had influence on LBW. The adoption of measures aimed at reducing the number of vehicles would serve to lower pregnant women's exposure. In the case of noise should be limited the exposure to high levels during the final weeks of pregnancy.

## Introduction

In recent years, various studies have linked exposure during pregnancy to chemical environmental pollutants present in the urban atmosphere to a number of adverse birth outcomes [1–4], including low birth weight (LBW) [5,6]. LBW, defined as any newborn having a weight of less than 2,500g [7], can give rise to lifelong impairments due to respiratory, circulatory and neurological diseases and disorders [8, 9]. The above types of studies tend to have a cohort design [10–12], whereas those that favour a "short-term" methodology based on statistical analysis and, in addition, are generally geographical in nature, are less numerous [13,14]. While cohort studies have the advantage of pinpointing a cause-effect relationship more clearly, they suffer the disadvantage of being more expensive, in that they require a long spatio-temporal follow-up of exposed persons [15]. Recently, time-series studies have been undertaken to address adverse birth outcomes and various environmental factors [16–18]. Time-series studies offer the additional advantage of being able to establish associations, in which individual exposure factors that remain unchanged over time pose no bias [19]. From the standpoint of adverse birth outcomes analysed by both cohort studies and short-term analyses, LBW and premature births, defined as births occurring before the 37th week of pregnancy (PTBs), were considered separately in a great proportion of cases. It is evident that prematurity is related to LBW. Indeed, 60% of births presenting with LBW are PTBs, with prematurity being the leading cause of LBW [20]; even so, few studies have sought to analyse how environmental factors can influence LBW in non-premature births [21,22].

As described in detail previously [18] a growing number of studies have explored the association between air pollutants and LBW, with the most consistent findings showing positive associations with  $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$  and  $NO_2$  [14,23,24]. Insofar as the underlying pathophysiological mechanism is concerned,  $PM_{2.5}$  and ultrafine particles appear to be those which contribute most, linked to a joint action between oxidative stress and pro-inflammatory state. Oxidative stress can be triggered by direct formation of reactive oxygen species coming into contact with free radicals in blood, either because  $PM_{2.5}$  is transporting soluble transition metals [25], or because organic materials, such as polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) (which can also be transported by  $PM_{2.5}$ ), have a high oxidative capacity per se and can enter the cell and affect the mitochondria [26]. Pregnancy physiologically triggers a systemic inflammatory response in the mother. This inflammatory response is enhanced by the above-mentioned processes, leading to the possible occurrence of pre-eclampsia and other processes associated with premature birth [27]. Although many of the studies focus on the effect of PM, there are recent papers which also analyse the effect of NO, ozone and  $NO_2$  concentrations on adverse birth outcomes and LBW [12,15,28–31].

Furthermore, recent studies indicate that it is not only traditional chemical pollutants present in an urban atmosphere which can influence these adverse birth outcomes, but that other environmental variables, such as traffic noise [13,17,18,32] and temperature in heat and cold waves [16,18,33,34], may also be related to both PTB and LBW. Although the respective

biological mechanisms whereby traffic noise and ambient temperature increase the impact on LBW are not clear, there is epidemiological evidence to link them to LBW in the short term [35]. With regard to noise levels, little is known about the association between traffic noise and pregnancy outcomes. It has been hypothesised that stress may affect foetal growth through the endocrine system [36]. Moreover, there is evidence to show increased risk of hypertension among subjects exposed to noise, something that could in turn increase the risk of adverse pregnancy outcomes [1]. An integrated model has recently been published which seeks to explain the short-term effects of traffic noise on various diseases: it includes chronic and acute stress responses which could account for the association between traffic noise and LBW [19].

As described previously [18] in relation to the effect of temperature on adverse birth outcomes, there are few studies that report positive associations [16,18,34]. The results obtained by Kloog et al. point to associations between temperature and birth weight during the last trimester, and between temperature, pre-term delivery and LBW across the entire pregnancy, thus indicating that temperature during pregnancy is associated with lower birth weight and a curtailed gestation period. This study did not differentiate between the effect of heat and cold [37]. Other studies [13] exclusively analyse the effect of heat, and conclude that heat wave temperatures can be a stressful element capable of exerting an influence on low weight. Working along these same lines, Arroyo et al. 2016 [18] analysed the effect of heat and cold, and concluded that only high temperatures are related to prematurity, with this short-term effect being independent of other environmental factors.

Accordingly, the aim of this study was to use a time-series design to analyse the influence of chemical air pollution, noise levels and temperature on LBW among non-premature infants in the city of Madrid, identifying -where possible- the most susceptible periods of exposure during pregnancy by means of significant explanatory lags. The relevance of the results obtained lies in the fact that exposure to these environmental variables can be modified, both at a governmental level by adopting measures targeted at reducing the levels of the environmental risk factors analysed, and at the level of the pregnant women themselves by limiting their personal exposure.

## Methods

### Study population

The city of Madrid is a densely populated metropolitan area situated in the central region of Spain. During the study period, 2001–2009, it had a mean population of 3,164,245 and a birth rate per 1000 population of 10.5, slightly higher than the national rate of 9.1 [38]. The study population consisted of all live singleton births whose mothers resided in the Madrid city area, and whose birth certificates had been filed in the period 1 January 2001 to 31 December 2009. We considered all births that displayed LBW, i.e., newborns weighing less than 2,500g [7], and selected those that corresponded to non-premature births. A non-premature or full-term birth was defined as any birth of more than 37 weeks of gestation [39]. Our analysis also extended to non-premature births with: very low weight (VLBW), defined as any newborn weighing 1,500g to 2,500g; and extremely low weight (ELBW), defined as any newborn weighing less than 1,500 g [40]. Aggregated daily birth counts were collected from the perinatal health databases of public hospitals in Madrid. These daily values were grouped into mean weekly values, with a weekly mean being obtained, which represents the mean weekly value used for analysis purposes.

### Exposure assessment and study design

A time-series analysis was performed to assess the short-term impact of the following environmental variables. Daily mean concentrations ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) of air pollutants, particulate matter less

than 2.5 and 10  $\mu\text{m}$  in diameter ( $\text{PM}_{2.5}$  and  $\text{PM}_{10}$ ), tropospheric ozone ( $\text{O}_3$ ) and nitrogen dioxide ( $\text{NO}_2$ ), were supplied by the Madrid Municipal Air Quality Monitoring Grid. All measurements were made using the gravimetric method or an equivalent method (beta-attenuation). This network consists of 27 urban background stations across the city. Measurements of acoustic noise pollution were  $\text{Leq}_d$ , equivalent diurnal noise level (7–23 hours) in dB(A), and  $\text{Leq}_n$ , equivalent nocturnal noise level (23–7 hours) in dB(A).

To estimate the daily means of chemical pollutants and noise, each monitor's daily concentration was averaged for that monitor, and then a city-wide average was calculated from all monitors for a given day. All measurements sites included in the study were required to have at least 75% complete information for the study period. Maximum and minimum daily temperatures ( $^{\circ}\text{C}$ ) in Madrid were furnished by the State Meteorological Agency (AEMET).

These daily values were grouped into mean weekly values for respective variables. Lastly, we controlled for linear trend, seasonality and the autoregressive nature of the series itself.

## Statistical analysis

We decided to fit autoregressive, over-dispersed Poisson regression models of the neonatal outcome variables (controlled for trend and seasonality). Due to their linear relationship, the air pollutants ( $\text{PM}_{2.5}$ ,  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{O}_3$  and  $\text{NO}_2$ ) and noise levels ( $\text{Leq}_d$  and  $\text{Leq}_n$ ) were introduced into the model as linear components without threshold. However, the relationship between ambient maximum temperature and neonatal outcomes displayed the usual V-shaped pattern already observed in the case of mortality and morbidity variables [41,42]. For analysis purposes, temperature was introduced into the following, two branches: one, in the case of heat, set maximum temperature at a daily maximum of  $34^{\circ}\text{C}$ ; and the other, in the case of cold, set minimum temperature at a daily minimum of  $-2^{\circ}\text{C}$  [43].

The variables  $T_{\text{hot}}$  and  $T_{\text{cold}}$  were created as follows:

$$T_{\text{hot}} = T_{\text{max}} - 34^{\circ}\text{C} \quad \text{if } T_{\text{max}} \geq 34^{\circ}\text{C}$$

$$T_{\text{hot}} = 0 \quad \text{if } T_{\text{max}} < 34^{\circ}\text{C}$$

$$T_{\text{cold}} = -2^{\circ}\text{C} - T_{\text{min}} \quad \text{if } T_{\text{min}} \leq -2^{\circ}\text{C}$$

$$T_{\text{cold}} = 0 \quad \text{if } T_{\text{min}} > -2^{\circ}\text{C}$$

Once the daily  $T_{\text{hot}}$  and  $T_{\text{cold}}$  values had been calculated, the weekly averages of these values were computed in order to assess the effect of heat and cold waves on neonatal outcome variables.

To identify the lags at which statistically significant associations between the environmental variables of analysis and the neonatal outcome variables were established, we created variables lagged until 37 weeks with respect to the date of birth, with the aim of ascertaining the effect at a weekly level. In other words, the fact that a variable proved significant at lag 30 would indicate that this significant association occurred 30 weeks before birth, i.e., during week 7 of the pregnancy.

We first established the cross-correlation functions (CFFs) among the residuals of the prewhitened series, with prewhitening being performed using Box-Jenkins methodology [44]. This method consists of modelling each independent environmental variable with an ARIMA model and then applying this model to the dependent variable (LBW), thereby eliminating seasonalities and analogous autocorrelations between the two series. CFFs were established among the residuals of both prewhitened series. The lags at which correlations proved statistically

**Table 1. Descriptive statistics of the weekly averages of preterm birth (PB) and low birth weight (LBW) in Madrid in 2001–2009.**

Total Births(2001–2009)	Mean	Maximum	Minimum	Standard Deviation
PB	7.5	12.1	3.4	1.5
LBW	7.0	10.1	3.9	1.1

doi:10.1371/journal.pone.0164741.t001

significant were then introduced into the subsequent modelling process (explanatory lags). A model was fitted for each of the variables in relation to the low weight being considered. During the modelling process we only have included the explanatory lags of the environmental variables, excluding those that were not statistically significant lags.

In the case of statistically significant variables ( $p < 0.05$ ), the results of the final models were expressed as relative risks (RRs) and their 95% confidence intervals. These RRs were shown for each  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  increase in the case of the chemical air pollutants, each 1 dB (A) increase in the case of noise levels, and each  $1^\circ\text{C}$  increase/decrease in the case of temperature. Based on the respective RR, we then calculated the attributable risk (AR) associated with this increase, by means of the following equation:  $\text{AR} = \frac{\text{RR}-1}{\text{RR}} \times 100$  [45].

## Results

During the period 01.01.01 to 31.12.09 there were 298,705 births in Madrid, amounting to a weekly average of 635.5 births across the 470 weeks of the study period. Of this total of weekly births, an average of 7.0 infants per day was born with low weight (7.6%), as can be seen from Table 1. In all, a total of 3,290 births with low weight were registered across the study period, 1,492 of which corresponded to non-premature births: of the latter, 1,176 (83.2%) were VLBW and 236 (16.8%) were ELBW.

Table 2 shows the descriptive statistics, both for the variables of low weight considered in the analysis for non-premature births, and for the environmental variables used.

The mean number of weekly births with low weight was 3.0, which meant that 42.9% of births with low weight were not premature and 57.1% were premature.

The WHO guideline values [46] for daily  $\text{PM}_{2.5}$  concentrations were exceeded on 329 days (10.0%) and daily  $\text{PM}_{10}$  concentrations were exceeded on 446 days (13.6%) across the study

**Table 2. Descriptive statistics of the weekly average variables related to low birth weight in non-premature births and weekly average of the environmental variables in Madrid 2001–2009.**

Non premature births	n	Mean	Maximum	Minimum	Standard Deviation
Low birth weight (LBW)	470	3.0	6	1	0.9
Very low birth weight (VLBW)	470	2.5	5	0	0.8
Extremely low birth weight (ELBW)	470	0.5	2	0	0.5
$\text{NO}_2$ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	470	59.3	107.2	30.1	12.5
$\text{PM}_{2.5}$ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )*	314	17.1	41.2	6.6	5.5
$\text{PM}_{10}$ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	470	32.4	69.4	11.1	10.9
$\text{O}_3$ ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	470	35.7	75.0	5.4	16.1
Tmax ( $^\circ\text{C}$ )	470	20.2	36.7	3.4	8.4
Tmin ( $^\circ\text{C}$ )	470	10.4	23.7	-2.0	6.3
Leqn (dB(A))	470	59.4	63.0	56.6	0.9
Leqd (dB(A))	470	64.6	67.4	61.6	0.9
Leq24 (dB(A))	470	62.9	65.6	59.9	0.9

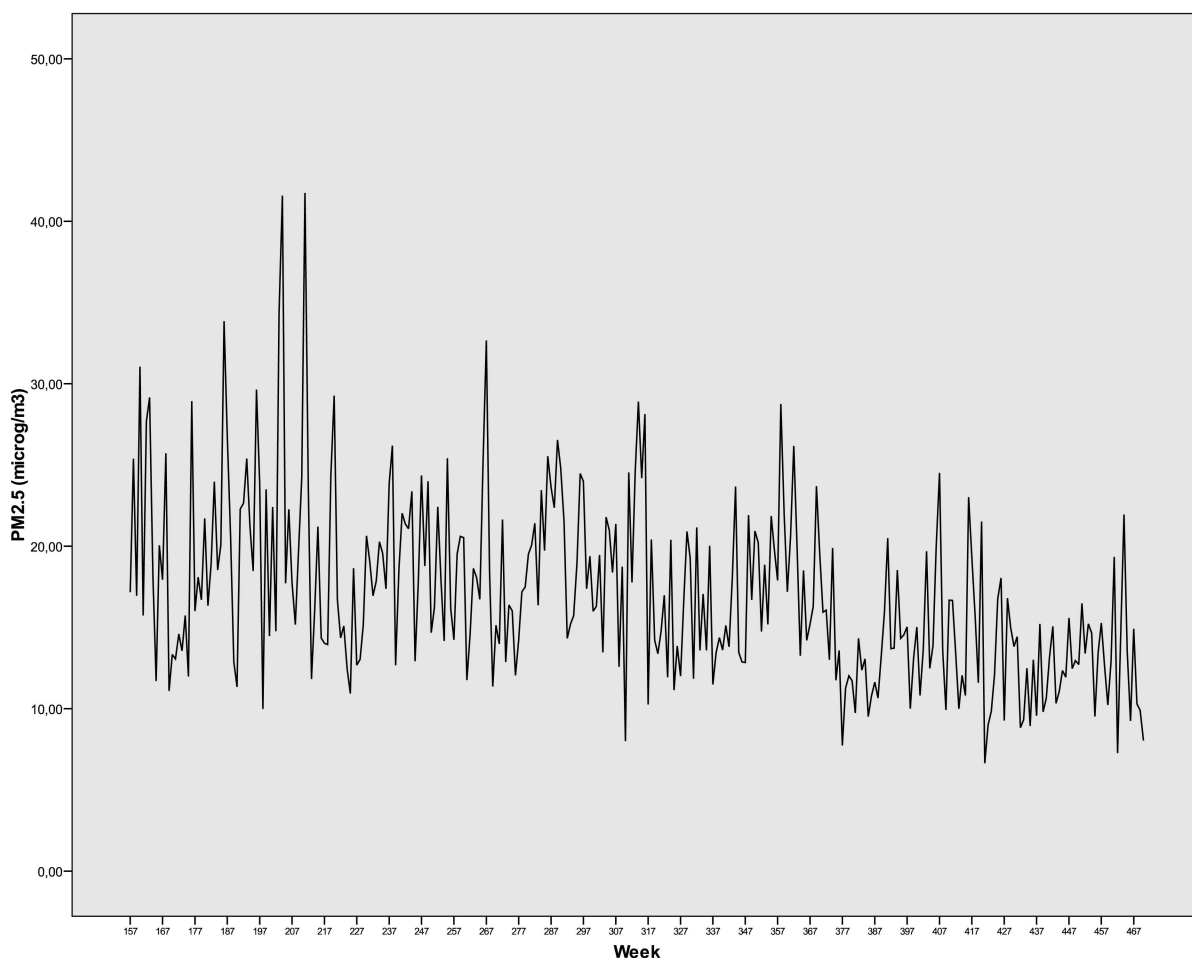
\*  $\text{PM}_{2.5}$  concentrations do not start to be measured in Madrid until 2004, so there are fewer observations.

doi:10.1371/journal.pone.0164741.t002

period. In Fig 1, weekly average of  $PM_{2.5}$  concentrations in Madrid 2004–2009, can be observed. The WHO guideline values for  $NO_2$  and ozone ( $O_3$ ) were not comparable measurements with the measurements in our study.

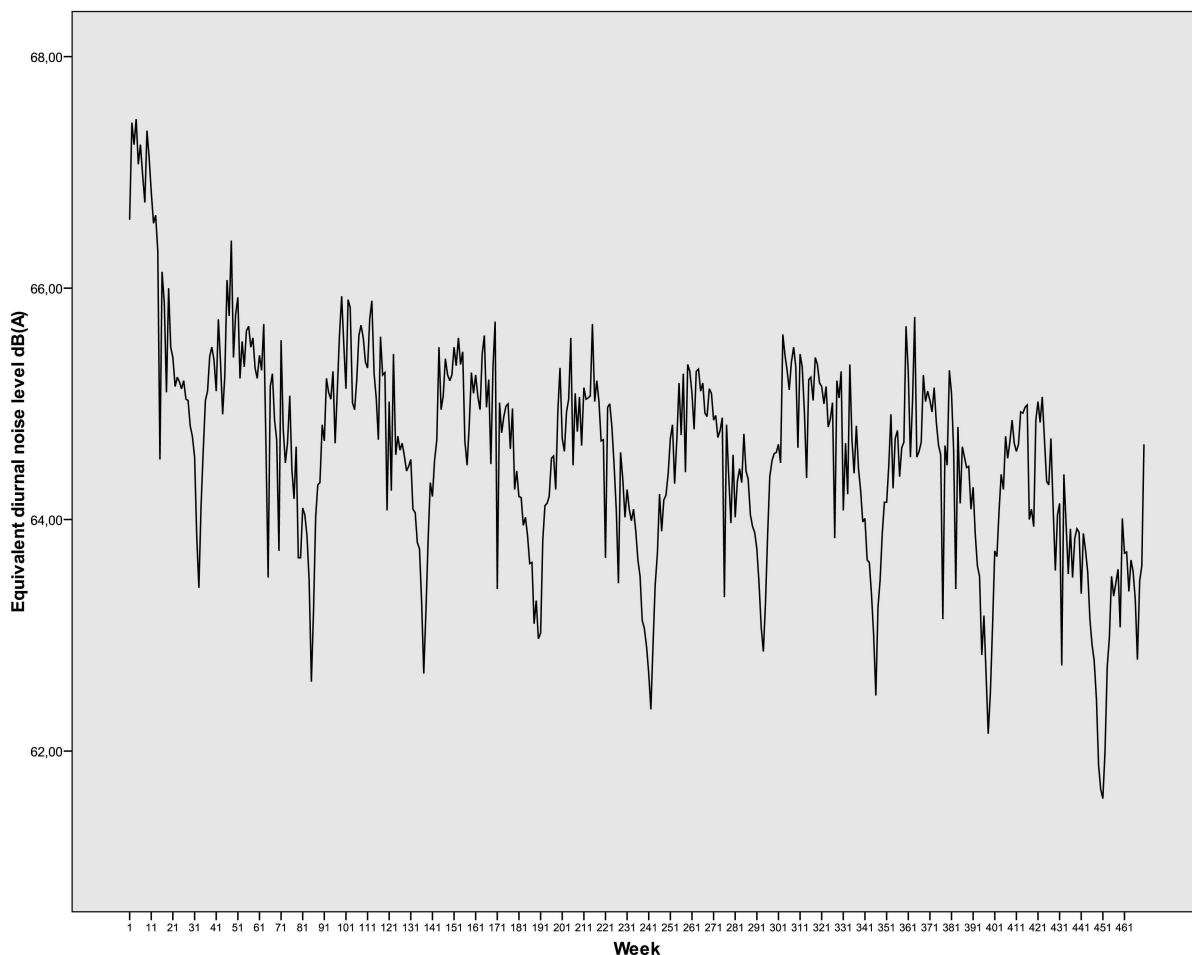
Insofar as noise levels were concerned, the mean  $Leq_d$  value was 64.6 dB(A) with a daily maximum of 69.0 dB(A), and the mean  $Leq_n$  value was 59.4 dB(A) with a daily maximum of 67.2 dB(A); the WHO guideline values [47] were exceeded on 45% of days and 100% of nights across the study period. Fig 2 shows weekly average of Equivalent Diurnal Noise Levels ( $Leq_d$ ) in Madrid 2001–2009.

In terms of temperature, there were heat waves on 216 days (6.6%) and cold waves on 34 days (1.0%) over the study period. Table 3 shows the explanatory lags at which the pre-determined CFFs showed statistically significant correlations ( $p < 0.05$ ) between the different series of independent environmental variables and the variables corresponding to low weight in non-premature births. It should be noted that  $PM_{2.5}$  was the sole chemical pollutant to be related to the three selected variables of LBW among non-premature births. These associations occurred: in LBW and VLBW, at around 24 weeks before birth (LBW: lag 23 and VLBW: lag 25), namely, in the third month of pregnancy; and in ELBW, at 6 weeks before birth, namely, around the eighth month of pregnancy. In the case of traffic noise levels, mean diurnal noise level,  $Leq_d$ ,



**Fig 1. Weekly average of  $PM_{2.5}$  concentrations in Madrid 2004–2009.**

doi:10.1371/journal.pone.0164741.g001



**Fig 2. Weekly average of Equivalent Diurnal Noise Levels (Leq,d) in Madrid 2001–2009.**

doi:10.1371/journal.pone.0164741.g002

was the only variable to show an association with LBW, and this effect occurred at lag zero, i.e., during the birth week itself.

Table 4 shows the RRs and ARs yielded by Poisson modelling for the above-mentioned explanatory lags. From a quantitative point of view, the effect of  $PM_{2.5}$  on the three variables related to low weight displayed very similar ARs, of around 2%. Leq,d, however, displayed an appreciably higher AR than that of PM, i.e., around 8%, though this was exclusively for the variable, LBW, and this increase in risk was significant at only  $p < 0.1$ .

## Discussion

Spain has one of the highest LBW percentages in Europe, after Greece, Portugal and the Czech Republic [48]. With respect to the prematurity rate in Madrid across the study period, 8.2%, this figure is in line with the results obtained for Spain as a whole and shows that Spain has one

**Table 3. Explanatory lags statistically significant ( $p < 0.05$ ) in relation to the low birth weight and the different independent variables of exposure considered in the analysis.**

	LBW	VLBW	ELBW
Explanatory Lags	$PM_{2.5}$ lag 23Leq,d lag 0	$PM_{2.5}$ lag 25	$PM_{2.5}$ lag 6

doi:10.1371/journal.pone.0164741.t003

**Table 4. Relative Risks and Attributable Risks obtained from Poisson models.**

Low birth weight(LBW)	Very low birth weight (VLBW)	Extremely low birth weight (ELBW)
PM <sub>2.5</sub> lag 23RR: 1.01 (1.00 1.03)AR = 1.99% Leqd* lag ORR: 1.09 (0.99 1.19)AR = 8.26%	PM <sub>2.5</sub> lag 25RR: 1.01 (1.00 1.03)AR = 1.96%	PM <sub>2.5</sub> lag 6RR: 1.03 (1.00 1.06)AR = 2.91%

\*p<0.1

doi:10.1371/journal.pone.0164741.t004

of the highest prematurity rates in Europe, with values ranging from 5.1% to 10.3% [40]. The results in Table 1, which show that 57.1% of births with low weight correspond to premature births, not only serve to indicate that this percentage is similar to those reported elsewhere [20], but also go to underscore the fact that the leading cause of LBW is prematurity.

Despite the fact that pollution prevention plans in Madrid are activated by exceedance of hourly NO<sub>2</sub> values set by the European Directive [49], this does not imply compliance with statutory European Union (EU) PM<sub>2.5</sub> emission values. The reason for this is that EU PM<sub>2.5</sub> concentrations refer to mean annual values and do thus not come into operation for the purpose of triggering immediate intervention measures, as in the case of NO<sub>2</sub> [50]. Nonetheless, from the stance of health effects in the Madrid, it is PM<sub>2.5</sub> concentrations that show the most impact on the population, children and persons over the age of 75 years [51–53]. The fact that PM<sub>2.5</sub> is the environmental chemical pollutant which displays a statistically significant association with the three indicators of low weight analysed in this study is not in contradiction with other studies in which NO<sub>2</sub> has been associated with adverse birth variables [6,11,12]. Furthermore, as in the case of NO<sub>2</sub>, there are many papers that link PM<sub>2.5</sub> to adverse birth variables [10,22,24]. Even so, in multipollutant models, the effect of PM<sub>2.5</sub> on adverse birth variables is similar to [1] or greater than that of NO<sub>2</sub> [13]. With respect to our study, it should be stressed that our analysis targeted low weight in both premature and non-premature births, and so the results are not comparable. The variable of chemical pollution linked to prematurity is PM<sub>2.5</sub> and not NO<sub>2</sub>, something that corroborates our results, since, has already been pointed out, prematurity is the principal cause of low weight. In the few time-series studies on adverse birth outcomes in which PM and NO<sub>2</sub> were individually introduced, short-term associations were observed with PM, rather than with NO<sub>2</sub> [16–18].

The association between PM<sub>2.5</sub> concentrations and both LBW and VLBW is established 23 to 25 weeks before birth, namely, in the third month of pregnancy. This result is in line with those obtained by Arroyo et al. [18] for Madrid. Furthermore, studies undertaken in Connecticut [24] indicate that the strongest association between PM<sub>2.5</sub> and PTB is established in the first and third months of pregnancy. Its small size and anthropic composition mean that, on being inhaled and reaching the blood circulation, PM<sub>2.5</sub> particulate matter can cause oxidative stress [25,54,55], a pro-inflammatory [56] and pro-thrombotic state [57] with ensuing placental hypoperfusion. If severe, this will lead to foetal death; and if mild, aside from maternal hypertension [58], this will result in a delay in intrauterine growth due to a reduced supply of oxygen and nutrients [59]. Furthermore, the last month of pregnancy appears to be crucial in terms of the effects that air pollution can have on LBW, giving rise to births with ELBW, as can be seen from the results of our study, in which PM<sub>2.5</sub> was related to ELBW in the eighth month of pregnancy (lag 6). These results are in line with the study conducted in Beijing [60] which showed that a decrease in PM<sub>2.5</sub> concentrations in the eighth month of pregnancy translates as higher birth weight. Studies conducted on individual exposures to air pollutants in the different trimesters [61] have shown that the greatest influence on LBW is registered in the third trimester. The same results were obtained in Barcelona by Davdan et al. [13] in relation to PM<sub>2.5</sub>.



Maternal factors associated with poorer foetal growth include maternal hypertension and cardiopulmonary disease [60], though it should be mentioned that exposure to air pollution in pregnancy has been associated with an increased risk of hypertensive disorders later in pregnancy [62–64].

Evaluation of the results obtained for the factor of noise exposure shows that noise was the single environmental pollutant that most often exceeded WHO guideline values, both diurnal and nocturnal, across the study period. Recent morbidity-mortality studies in Madrid [65–67] have furnished evidence to show that the impact of noise levels on health is, at the very least, similar to that of PM<sub>2.5</sub> [67,68], and that such levels are even linked to prematurity, low weight and foetal mortality [17,18]. The finding that the variable "noise" may be related to LBW is in line with the results of other studies which indicate that sound levels have an influence on adverse birth variables [1,13,17,18]. Lastly, the fact that noise would appear to be exclusively related to LBW in the week of birth agrees with the results yielded by previous Madrid-based studies [17,18] which show noise to be related to both LBW and the number of premature births at the date of birth itself. In other words, acting through acute stress mechanisms [19], noise can induce birth after 37 weeks of gestation, and this can in turn lead to a newborn having LBW (though not ELBW).

With respect to the variable "temperature", the number of heat and cold waves which occurred in Madrid across the study period (216 and 34 respectively) and their effects on population health [43], including prematurity [18], justify their inclusion in the analysis as two variables with independent effect [37], since, even though the number of cold waves was very much lower than that of heat waves, in Spain daily mortality attributable to cold waves is higher than that attributable to heat [69]. The reason why temperature in heat and cold waves is not shown to be related to LBW resides in the fact that an underlying stress mechanism is once again at work [70], with the result that its effect is fundamentally seen in the final stages of pregnancy, causing prematurity in the birth [35]. By eliminating premature births from our LBW study, this short-term effect was likewise eliminated and does thus not appear as being related to LBW in non-premature births.

The nature of our longitudinal study renders it impossible to quantify to what precise degree low weight is associated with an increase in PM<sub>2.5</sub> concentrations or dB(A), as has been done by other studies [4,60]. What it does allow for, however, is to establish the increase in risk, expressed as RR, of being born with low weight, between an infant who is exposed to an increase of 10µg/m<sup>3</sup>/m<sup>3</sup> in PM<sub>2.5</sub> or of 1 dB(A) in Leqd and another who is not so exposed. The 2% increase in risk of LBW for every 10µg/m<sup>3</sup> increase in PM<sub>2.5</sub> was of the same order as that reported by similar studies [22,24]. Once again, noise, as measured by the indicator Leqd, was shown to have a greater impact on LBW than did PM<sub>2.5</sub>, as was also the case in premature births in Madrid [18] and even foetal mortality [17].

With respect to the limitations of this study, an ecological study such as ours suffers from the ecological fallacy. Furthermore, an acknowledged limitation of all studies of environmental data as it is previously described in [71] is that measurements from stationary outdoor monitors may not represent individual exposures, though relatively crude, ambient measures are often the most feasible measure of exposure in terms of reducing both research costs and discomfort for the study participant [72]. Not only do air-pollutant concentrations and noise levels have different spatial distributions, but the degree to which outdoor levels reflect indoor levels also varies. This leads to different degrees of measurement error and, thus, of power for each of these, and may influence which associations are detected. The advantage of this type of time series design versus for example cohort design, is that they can be used to detect what variables are associated and identify periods of exposure more sensitive for pregnant. These studies are less expensive and reinforce the results obtained in cohort designs. Though the



methodology used enable us to found the week in which there is a statically significant association, from a biologically point of view it is coherent to interpret these results in a wider sense. The objective is can establish the sensitive windows of pregnancy in which the fetus is more susceptible to each pollutant among the analyzed.

The results obtained in this study indicate that during the study period, chemical pollution ( $PM_{2.5}$ ) had an important influence on LBW in Madrid. In such an urban atmosphere, the source of  $PM_{2.5}$  is linked to the number of diesel vehicles. Hence, the adoption of measures at a governmental level to reduce the number of these vehicles would result in a lower exposure of pregnant women to this pollutant and, by extension, in a possible decrease in the number of infants with LBW. In the case of noise, 80% of which is traffic-generated in a city such as Madrid [43], the above governmental measures should be supplemented by adopting individual purpose-designed measures aimed at limiting exposure to high noise levels during the final week's pregnancy.

## Supporting Information

**S1 File. Dataset used for the analysis.**  
(SAV)

## Acknowledgments

The authors acknowledge to the project SEPY 1037/14, as well as the project ENPY 1001/13 from the Carlos III Institute of Health.

## Author Contributions

**Conceptualization:** JD CL.

**Data curation:** JD VA CO RC CL.

**Formal analysis:** JD VA CO RC CL.

**Funding acquisition:** JD CL.

**Investigation:** JD VA CO RC CL.

**Methodology:** VA CO RC.

**Project administration:** JD VA CO RC CL.

**Resources:** JD VA CO RC CL.

**Software:** VA CO RC.

**Supervision:** JD VA CO RC CL.

**Validation:** JD VA CO RC CL.

**Visualization:** JD VA CO RC CL.

**Writing – original draft:** JD VA CO RC CL.

**Writing – review & editing:** JD VA CO RC CL.

## References

1. Gehring U, Tamburic L, Sbihi H, Davies HW, Brauer M. Impact of noise and air pollution on pregnancy outcomes. *Epidemiology*. 2014; 25:351–8. doi: [10.1097/EDE.0000000000000073](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000073) PMID: [24595395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595395/)

2. Nieuwenhuijsen MJ, Davdand P, Grellier J, Martinez D, Vrijheid M et al. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ Health*. 2013; 15; 12:6.
3. Hystad P, Davies HW, Frank L, Van Loon J, Gehring U, Tamburic L, Brauer M. Residential greenness and birth outcomes: evaluating the influence of spatially correlated built-environment factors. *Environ Health Perspect*. 2014; 122: 1095–102. doi: [10.1289/ehp.1308049](https://doi.org/10.1289/ehp.1308049) PMID: [25014041](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25014041/)
4. Stieb DM, Chen L, Beckerman BS, Jerrett M, Crouse DL, Omariba DW, et al. Associations of Pregnancy Outcomes and PM<sub>2.5</sub> in a National Canadian Study. *Environ Health Perspect*. 2016; 124:243–9. doi: [10.1289/ehp.1408995](https://doi.org/10.1289/ehp.1408995) PMID: [26090691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26090691/)
5. Vinikoor-Imler LC, Davis JA, Meyer RE, Messer LC, Luben TJ. Associations between prenatal exposure to air pollution, small for gestational age, and term low birthweight in a state-wide birth cohort. *Environ Res*. 2014; 132:132–9. doi: [10.1016/j.envres.2014.03.040](https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.040) PMID: [24769562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24769562/)
6. Clemente DB, Casas M, Vilahur N, Begiristain H, Bustamante M, Carsin AE, et al. Prenatal Ambient Air Pollution, Placental Mitochondrial DNA Content, and Birth Weight in the INMA (Spain) and ENVIRONAGE (Belgium) Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*. 2015 Aug 25. [Epub ahead of print].
7. UNICEF NY. United Nations Children's Fund and World Health Organization, Low Birthweight: Country, regional and global estimates. 2004.
8. Martin Joyce et al. 2002. "Births: Final Data for 2000." National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System 50(5): 1–101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11876093>.
9. Osmond C and Barker D J. 2000. "Fetal, Infant, and Childhood Growth Are Predictors of Coronary Heart Disease, Diabetes, and Hypertension in Adult Men and Women." *Environmental health perspectives* 108 Suppl(3): 545–53. <http://ehpnetl>.
10. Rappazzo KM, Daniels JL, Messer LC, Poole C, Lobdell DT. Exposure to fine particulate matter during pregnancy and risk of preterm birth among women in New Jersey, Ohio, and Pennsylvania, 2000–2005. *Environ Health Perspect*. 2014; 122:992–7. doi: [10.1289/ehp.1307456](https://doi.org/10.1289/ehp.1307456) PMID: [24879653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24879653/)
11. Iñiguez C, Esplugues A, Sunyer J, Basterrechea M, Fernández-Somoano A, et al. Prenatal Exposure to NO<sub>2</sub> and Ultrasound Measures of Fetal Growth in the Spanish INMA Cohort. *Environ Health Perspect*. 2016; 124: 235–42. doi: [10.1289/ehp.1409423](https://doi.org/10.1289/ehp.1409423) PMID: [26115483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115483/)
12. Estarlich M, Ballester F, Davdand P, Llop S, Esplugues A, Fernández-Somoano A et al., Exposure to ambient air pollution during pregnancy and preterm birth: A Spanish multicenter birth cohort study. *Environ Res*. 2016; 147: 50–58. doi: [10.1016/j.envres.2016.01.037](https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.037) PMID: [26851724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26851724/)
13. Davdand P, Ostro B, Figueras F, Foraster M, Basagaña X, Valentín A, et al. Residential proximity to major roads and term low birth weight: the roles of air pollution, heat, noise, and road-adjacent trees. *Epidemiology*. 2014; 25: 518–25. doi: [10.1097/EDE.0000000000000107](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000107) PMID: [24787556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24787556/)
14. Coker E, Ghosh J, Jerrett M, Gomez-Rubio V, Beckerman B, Cockburn M et al. Modeling spatial effects of PM<sub>2.5</sub> on term low birth weight in Los Angeles County. *Environ Res*. 2015; 142: 354–64. doi: [10.1016/j.envres.2015.06.044](https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.044) PMID: [26196780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26196780/)
15. Damián J, Royo MA. Método Epidemiológico. Madrid: ENS-Instituto de Salud Carlos III. Octubre de 2009.
16. Schifano P, Lallo A, Asta F, De Sario M, Davoli M, Michelozzi P. Effect of ambient temperature and air pollutants on the risk of preterm birth, Rome 2001–2010. *Environ Int*. 2013; 61:77–87. doi: [10.1016/j.envint.2013.09.005](https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.09.005) PMID: [24103349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24103349/)
17. Díaz J and Linares C. Traffic Noise and Adverse Birth Outcomes in Madrid: A Time-series Analysis. *Epidemiology*. 2016; 27: e2–3. doi: [10.1097/EDE.0000000000000406](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000406) PMID: [26426939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426939/)
18. Arroyo V, Díaz J, Ortiz C, Carmona R, Sáez M, Linares C. Short term effect of air pollution, noise and heat waves on preterm births in Madrid (Spain). *Environ Res*. 2016; 145: 162–8. doi: [10.1016/j.envres.2015.11.034](https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.034) PMID: [26706568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26706568/)
19. Recio A, Linares C, Banegas JR, Díaz J. Road traffic noise effects on cardiovascular, respiratory, and metabolic health: An integrative model of biological mechanisms. *Environ Res*. 2016. 21; 146:359–370. doi: [10.1016/j.envres.2015.12.036](https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.036) PMID: [26803214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803214/)
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm labor. ACOG Technical Bulletin, núm 206, June 1995.
21. Pedersen M, Gehring U, Beelen R, Wang M, Giorgis-Allemand L, Andersen AM, et al. Elemental Constituents of Particulate Matter and Newborn's Size in Eight European Cohorts. *Environ Health Perspect*. 2016; 124:141–50. doi: [10.1289/ehp.1409546](https://doi.org/10.1289/ehp.1409546) PMID: [26046983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26046983/)
22. Hao Y, Strosnider H, Balluz L, Qualters JR. Geographic Variation in the Association between Ambient Fine Particulate Matter (PM<sub>2.5</sub>) and Term Low Birth Weight in the United States. *Environ Health Perspect*. 2016; 124: 250–5. doi: [10.1289/ehp.1408798](https://doi.org/10.1289/ehp.1408798) PMID: [26046626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26046626/)

23. Guxens M, García-Esteban R, Giorgis-Allemand L, Forns J, Badaloni C et al. Air Pollution during pregnancy and Childhood Cognitive and Psychomotor Development. Six European Birth Cohorts. *Epidemiology*. 2014; 25: 636–47. doi: [10.1097/EDE.0000000000000133](https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000133) PMID: [25036432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25036432/)
24. Pereira G, Bell ML, Lee HJ, Koutrakis P and Belanger K. Sources of fine Particulate Matter and risk of preterm birth in Connecticut, 2000–2006: a Longitudinal Study. *Environ Health Perspect*. 2014; doi: [10.1289/ehp.1307741](https://doi.org/10.1289/ehp.1307741) PMID: [24911470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24911470/)
25. Burton GJ and Yung HW. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2011; 1(1–2):72–8. PMID: [22242213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22242213/)
26. Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, Wang M, Oberley T, Froines J, Nel A. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect*. 2003; 111(4):455–60. PMID: [12676598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12676598/)
27. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:499–506. PMID: [9988826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9988826/)
28. Brauer M, Lencar C, Tamburic L, Koehoorn M, Demers P et al. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environ Health Perspect*. 2008; 116(5): 680–6. doi: [10.1289/ehp.10952](https://doi.org/10.1289/ehp.10952) PMID: [18470315](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18470315/)
29. Ghosh JK, Wilhelm M, Su J, Goldberg D, Cockburn M, Jerrett M, Ritz B. Assessing the influence of traffic-related air pollution on risk of term low birth weight on the basis of land-use-based regression models and measures of air toxics. *Am J Epidemiol*. 2012; 175:1262–74. doi: [10.1093/aje/kwr469](https://doi.org/10.1093/aje/kwr469) PMID: [22586068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22586068/)
30. Laurent O, Hu J, Li L, Cockburn M, Escobedo L, Kleeman MJ et al. Sources and contents of air pollution affecting term low birth weight in Los Angeles County, California, 2001–2008. *Environ Res*. 2014; 134: 488–95. doi: [10.1016/j.envres.2014.05.003](https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.003) PMID: [25085846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25085846/)
31. Zanobetti A, Austin E, Coull BA, Schwartz J, Koutrakis P. Health effects of multi-pollutant profiles. *Environ Int*. 2014; 71:13–9. doi: [10.1016/j.envint.2014.05.023](https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.05.023) PMID: [24950160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24950160/)
32. Gehring U, van Eijsden M, Dijkema MB, van der Wal MF, Fischer P, Brunekreef B. Traffic-related air pollution and pregnancy outcomes in the Dutch ABCD birth cohort study. *Occup Environ Med*. 2011; 68:36–43. doi: [10.1136/oem.2009.053132](https://doi.org/10.1136/oem.2009.053132) PMID: [20798012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20798012/)
33. Ngo NS, Horton RM. Climate change and fetal health: The impacts of exposure to extreme temperatures in New York City. *Environ Res*. 2016; 144(Pt A):158–64. doi: [10.1016/j.envres.2015.11.016](https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.016) PMID: [26610294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610294/)
34. Kloog I, Melly SJ, Coull BA, Nordio F, Schwartz JD. Using Satellite-Based Resolved Air Temperature Exposure to Study the Association between Ambient Air Temperature and Birth Outcomes in Massachusetts. *Environ Health Perspect* 2015. doi: [10.1289/ehp.1308075](https://doi.org/10.1289/ehp.1308075) PMID: [25850104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25850104/)
35. Carolan-Olah M and Frankowska D. High environmental temperature and preterm birth: a review of the evidence. *Midwifery*. 2014; 30: 50–9. doi: [10.1016/j.midw.2013.01.011](https://doi.org/10.1016/j.midw.2013.01.011) PMID: [23473912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23473912/)
36. Dancause KN, Laplate DP, Oremus C, Fraser S, Brunet A, King S. Disaster-related prenatal maternal stress influences birth outcomes: project Ice Storm. *Early Hum Dev*. 2011; 87:813–820. doi: [10.1016/j.earlhumdev.2011.06.007](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.06.007) PMID: [21784587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784587/)
37. Linares C and Díaz J. Comment on "Using Satellite-Based Spatiotemporal Resolved Air Temperature Exposure to Study the Association between Ambient Air Temperature and Birth Outcomes in Massachusetts". *Environ Health Perspect*. 2015; 123(10):A251. doi: [10.1289/ehp.1510374](https://doi.org/10.1289/ehp.1510374) PMID: [26421648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421648/)
38. INE. Instituto Nacional de Estadística, 2013. [www.ine.es](http://www.ine.es)
39. Nguyen RHN. Terms in preproductive and perinatal epidemiology: 2. Perinatal terms. *J Epidemiol Community Health*. 2005; 59 (12):1019–21. doi: [10.1136/jech.2004.023465](https://doi.org/10.1136/jech.2004.023465) PMID: [16286486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16286486/)
40. European Health Perinatal Report. 2014. [www.europeristat.com](http://www.europeristat.com).
41. Alberdi JC, Díaz J, Montero JC, Mirón I. Daily mortality in Madrid community 1986–1992: relationship with meteorological variables. *Eur J Epidemiol*. 1998; 14: 571–8. PMID: [9794124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9794124/)
42. Díaz J, Jordán A, García R, López C, Alberdi JC, Hernández E, et al. Heat waves in Madrid 1986–1997: effects on the health of the elderly. *Int Arch Occup Environ Health*. 2002; 75:163–70. PMID: [11954983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11954983/)
43. Díaz J, Carmona R, Mirón IJ, Ortiz C, Linares C. Comparison of the effects of extreme temperatures on daily mortality in Madrid (Spain), by age group: The need for a cold wave prevention plan. *Environ Res*. 2015; 143(Pt A):186–91. doi: [10.1016/j.envres.2015.10.018](https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.10.018) PMID: [26496852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26496852/)
44. Makridakis S, Wheelwright SC, McGee VE (1983) *Forecasting methods and applications*. Wiley, San Francisco.
45. Coste J, Spira A. Le proportion de cas attribuable en Santé Publique: definition(s), estimation(s) et interpretation. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1991; 51: 399–411.

46. WHO. Who Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global Update. Geneva. 2006.
47. WHO. Guidelines for Community Noise. Geneva. 2000.
48. Observatorio de Sanidad Fedea. El Sistema de salud en España en perspectiva comparada. Primer Informe Observatorio de Sanidad Fedea. 2014.
49. Official Journal of the European Union. Directive 2008/50 CE of the European Parliament and Council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe. 11 June 2008.
50. Linares C, Díaz J, Tobías A. Are the limit values proposed by the new European Directive 2008/50 for PM<sub>2.5</sub> safe for health?. *European Journal Public Health*. 2009; 19:357–358.
51. Jiménez E, Linares C, Rodríguez LF, Bleda MJ, Díaz J. Short-term impact of particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) on daily mortality among the over-75 age group in Madrid (Spain). *Science of the Total Environment*. 2009; 407:5486–5492. doi: [10.1016/j.scitotenv.2009.06.038](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.06.038) PMID: [19647288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19647288/)
52. Linares C and Díaz J. Efecto de las partículas de diámetro inferior a 2,5 micras (PM<sub>2.5</sub>) sobre los ingresos hospitalarios en niños menores de 10 años en Madrid. *Gaceta Sanitaria*. 2009; 23:192–197.
53. Linares C and Díaz J. Short-term effect of PM 2.5 on daily hospital admissions in Madrid (2003–2005). *International Journal of Environmental Health Research*. 2010; 20: 129–140. doi: [10.1080/09603120903456810](https://doi.org/10.1080/09603120903456810) PMID: [20169485](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20169485/)
54. Burton Graham J, Jauniaux E. Oxidative Stress. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology* 2011; 25(3): 287–99.
55. Hoogendoorn Bastiaan et al. Gene and Protein Responses of Human Lung Tissue explants Exposed to Ambient Particulate Matter of Different Sizes. *Inhalation toxicology* 2012; 24(14): 966–75. doi: [10.3109/08958378.2012.742600](https://doi.org/10.3109/08958378.2012.742600) PMID: [23216157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216157/)
56. Risom L, Møller P, Steffen L. Oxidative Stress-Induced DNA Damage by Particulate Air Pollution. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005; 592(1–2): 119–37. doi: [10.1016/j.mrfmmm.2005.06.012](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.06.012) PMID: [16085126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16085126/)
57. Martinelli N, Oliviero O, Girelli D. Air Particulate Matter and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *European Journal of Internal Medicine* 2013; 24(4): 295–302. doi: [10.1016/j.ejim.2013.04.001](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.04.001) PMID: [23647842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647842/)
58. Babisch W and Kamp I. Exposure-Response Relationship of the Association between Aircraft Noise and the Risk of Hypertension. *Noise & health* 2009; 11(44): 161–68.
59. Erickson AC and Arbour L. The shared pathoetiological effects of particulate air pollution and the social environment on fetal-placental development. *J Environ Public Health*. 2014;901017. doi: [10.1155/2014/901017](https://doi.org/10.1155/2014/901017) PMID: [25574176](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25574176/)
60. Rich DQ, Liu K, Zhang J, Thurston SW, Stevens TP, Pan Y et al. Differences in birth weight associated with the 2008 Beijing Olympics air pollution reduction: results from a natural experiment. *Environ Health Perspect* 2015; 123:880–887. doi: [10.1289/ehp.1408795](https://doi.org/10.1289/ehp.1408795) PMID: [25919693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25919693/)
61. Hampel R, Lepeule J, Schneider A, Bottagisi S, Charles MA, Ducimetière P, Peters A, et al. Short-term impact of ambient air pollution and air temperature on blood pressure among pregnant women. *Epidemiology*. 2011; 22(5):671–9. doi: [10.1097/EDE.0b013e318226e8d6](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318226e8d6) PMID: [21730862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21730862/)
62. van den Hooven EH, de Kluizenaar Y, Pierik FH, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PY, et al. Air pollution, blood pressure, and the risk of hypertensive complications during pregnancy: the generation R study. *Hypertension*. 2011; 57(3):406–12. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164087](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164087) PMID: [21220700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21220700/)
63. Wu J, Ren C, Delfino RJ, Chung J, Wilhelm M, Ritz. Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the south coast air basin of California. *Environ Health Perspect*. 2009; 117(11):1773–9. doi: [10.1289/ehp.0800334](https://doi.org/10.1289/ehp.0800334) PMID: [20049131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20049131/)
64. Tobías A, Díaz J, Sáez M, Alberdi JC. Use of Poisson Regression and Box Jenkins Models to Evaluate the Short-Term Effects of Environmental Noise Levels on Health in Madrid, Spain. *European Journal Epidemiology* 2001; 17:765–771.
65. Linares C, Díaz J, Tobías A, De Miguel JM, Otero A. Air pollutants and noise levels over daily hospital admissions in children in Madrid: a time series analysis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2006; 79:143–152. PMID: [16187125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16187125/)
66. Tobías A, Recio A, Díaz J, Linares C. Health impact assessment of traffic noise. *Environmental Research*, 2015; 137:136–140. doi: [10.1016/j.envres.2014.12.011](https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.011) PMID: [25531818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25531818/)
67. Díaz J and Linares C. Efectos del ruido de tráfico en la salud: más allá de las molestias. *Revista de Salud Ambiental* 2015; 15:121–131.

68. Carmona R, Díaz J, Ortiz C, Luna MY, Mirón IJ, Linares C. Mortality attributable to extreme temperatures in Spain: A comparative analysis by city. *Environment International* 2016; 91:22–28 doi: [10.1016/j.envint.2016.02.018](https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.02.018) PMID: [26900891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900891/)
69. Dreiling CE, Carman FS 3rd, Brown DE. Maternal endocrine and fetal metabolic responses to heat stress. *J Dairy Sci.* 1991; 74(1):312–27. doi: [10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78175-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78175-7) PMID: [2030175](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2030175/)
70. Lakshmanan A, Chiu YH, Coull BA, Just AC, Maxwell SL, Schwartz J, et al. Associations between pre-natal traffic-related air pollution exposure and birth weight: Modification by sex and maternal pre-pregnancy body mass index. *Environ Res.* 2015; 137:268–77. doi: [10.1016/j.envres.2014.10.035](https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.10.035) PMID: [25601728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601728/)
71. Linares C, Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, Carmona R, Díaz J. Effect of heat waves on morbidity and mortality due to Parkinson's disease in Madrid: A time-series analysis. *Environ Int.* 2016; 89–90:1–6.
72. Samet J, Dominici F, Zeger S, Schwartz J, Dockery d. The National Morbidity, Mortality and Air Pollution study, Part I: Methods and Methodologic Issues. 2000, Report No.94, Part I. Boston: Health Effects Institute.



# Impact of air pollution on low birth weight in Spain: An approach to a National Level Study

Virginia Arroyo<sup>a,b</sup>, Julio Díaz<sup>a,\*</sup>, P. Salvador<sup>c</sup>, Cristina Linares<sup>a</sup>

<sup>a</sup> National School of Public Health, Carlos III Institute of Health. Madrid, Spain

<sup>b</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

<sup>c</sup> Environmental Department of research, Centre for energy, Environment and Technology (Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas/CIEMAT), Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

### Keywords:

Air pollution  
Low birth weight  
Times series

## ABSTRACT

**Background:** According to the WHO, low birth weight (< 2500 gr) is a primary maternal health indicator as the cause of multiple morbi-mortality in the short and long-term. It is known that air pollution from road traffic (PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>) and O<sub>3</sub> have an important impact on low birth weight (LBW), but there are few studies of this topic in Spain. The objective of this study is to determine the possible exposure windows in the gestational period in which there is greater susceptibility to urban air pollution and to quantify the relative risks (RR) and population attributable risks (PAR) of low birth weight associated with pollutant concentrations in Spain.

**Methods:** We calculated the weekly average births with low birth weight (ICD-10: P07.0-P07.1) for each Spanish province for the period 2001–2009, using the average weekly concentrations of PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>, measured in the capital cities of the provinces. The estimation of RR and PAR were carried out using generalized linear models with link Poisson, controlling for the trend, seasonality and auto-regressive character of the series and for the influence of temperature during periods of heat waves and/or cold. Finally, a meta-analysis was used to estimate the global RR and PAR based on the RR obtained for each of the provinces.

**Results:** The RR for the whole of Spain is 1.104 (CI95%: 1.072, 1.138) for the association between LBW and PM<sub>10</sub>, and 1.091 (CI95%: 1.059, 1.124) for the association between NO<sub>2</sub> and LBW. Our results suggest that 5% of low birth weight births in the case of PM<sub>10</sub> and 8% in the case of NO<sub>2</sub> could have been avoided with a reduction of 10 µg/m<sup>3</sup> in the concentrations of these pollutants.

**Conclusions:** The impact of the results obtained- with 6105 cases attributable to PM<sub>10</sub> and up to 9385 cases attributable to NO<sub>2</sub> in a period of 9 study years- suggest the need to design structural and awareness public health measures to reduce air pollution in Spain.

## 1. Introduction

Low birth weight (LBW), defined by the WHO as newborn infants with a weight of less than 2500 g, has a worldwide prevalence of 15–20% of total births, which means that over 20 million births per year are of infants with low birth weight (UNICEF, WHO, 2004).

Low birth weight is one of the health maternal and child health indicators most used around the world (European health for all database, 2003; MSSSI, 2014) due to its relationship to infant morbidity and mortality. It is not only a part of the 1.1 million deaths due to birth complications per year, it can also result in serious short and long-term consequences, as respiratory diseases (Caudri et al., 2007); more risk of suffering type 2 diabetes and even more risk of mortality (Katz et al., 2013).

According to the OECD (Organization for the Economic Cooperation and Development) the prevalence of low birth weight in OECD countries in 2013 (OECD, 2015) was 6.6% (one in 15) of births. This same report shows an increasing tendency in Spain, a country in which the proportion of births with low birth weight has continued to increase over the past two decades; it was over 5% in 1990, 6.9% in 2000 and 8.2% in 2014 (MSSSI, 2017). It is worth noting that this tendency may be influenced in large part by the elevated number of premature births that occur in Spain, many of which present low birth weight (European Health Perinatal Report, 2014).

In contrast, the number of deaths per 1000 live births has been stable in Spain since the year 2013, at less than 3.0 deaths per 1000 live births (INE), which indicates an adequate quality of prenatal care. All of this means that in developed countries risk factors that are increasing in

\* Correspondence to: Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Avda. Monforte de Lemos 5, 28029 Madrid. Spain.

E-mail address: [j.diaz@isci.es](mailto:j.diaz@isci.es) (J. Díaz).

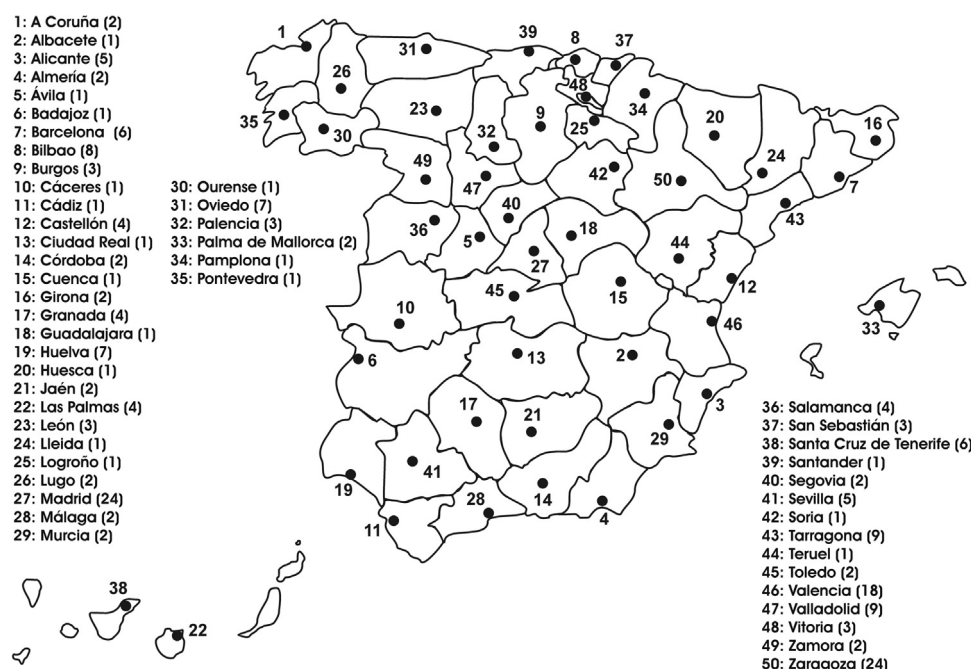
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.01.030>

Received 24 October 2018; Received in revised form 11 January 2019; Accepted 12 January 2019

Available online 14 January 2019

0013-9351/ © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.





**Fig. 1.** Location of the air pollution monitors used in the analysis across Spain. The number is the name of the capital province. Among brackets the number of monitors is showed.

our societies play a more active role in the effect on infants' birth weight. (Forouzanfar et al., 2016) This is true for both risk factors directly associated with the mother's habits and state of health and those to which the mother and infant are exposed, primarily air pollution. Exposure to air pollution is an extrinsic risk factor (Backes et al., 2013; Dadvand et al., 2013; Stieb et al., 2012), that can be greater for vulnerable populations. Those populations for which risk factors related to mother's health and habits (obesity, diabetes, high levels of exposure to toxic substances, etc.) also tend to be very present, show an increase in the risk of low birth weight (Makri and Stilianakis, 2008), which can interact with exposure to air pollution (Lakshmanan et al., 2016; Laurent et al., 2014; Pedersen et al., 2014). It has also been shown that there is a relationship and interaction between exposure to air pollution and being of low-medium socioeconomic level (Gray et al., 2014; Laurent et al., 2014; Morelli et al., 2016).

Thus, for several decades the presence of air pollution (Clemente et al., 2016; Iñiguez et al., 2016; Lamichhane et al., 2015), and the distance to road traffic (Dadvand et al., 2014; Laurent et al., 2014) and/or energy plants (Ha et al., 2015) have been focal points as possible environmental risk factors to be taken into account. Because the environment is a made up of a dynamic mix of pollutants, there are multiple and varied hypotheses about how these chemicals affect fetal growth and therefore infants' birth weight.

It is also important to take into account the physiological changes that pregnant women undergo- the increase in their alveolar capacity (Hackley et al., 2007), the physiological increase in inflammatory markers (von Versen-Hoeynck et al., 2009) and greater tendency for oxidative stress (Casanueva and Viteri, 2003)- that can act as facilitating factors for adverse birth outcomes, in addition to the natural vulnerability of the developing fetus (Moore, 2013).

Finally, it is important to signal that air pollution costs annually to European countries hundreds of millions of euros for harm to health and the environment (European Environment Agency, 2014). Therefore, time series studies (Arroyo et al., 2016; Díaz et al., 2016) such as this one can be key instruments, due to the fact that they are less expensive and require less time to carry out than cohort studies. Despite that they have lower statistical power, lack the ability to make causal associations, they are capable of establishing associations in which

individual exposure factors do not vary over time (for example, tobacco smoking habits), and thus avoid possible biases. It is therefore possible to detect temporal associations between exposure factors and health events that are statistically significant (Recio et al., 2016). They also have the advantage of being complementary to cohort studies and are therefore useful and cost-effective tools for decision-making in health policy.

The objective of this study was to analyse and quantify the impact of chemical air pollution on low birth weight in different provinces in Spain from January 1, 2001 to December 31, 2009. We also aimed to determine the possible gestational windows for such an impact and to quantify the provincial RR and PAR for each pollutant. The significant RR obtained for each province are grouped by autonomous community and for the whole of Spain. This is one of the few studies that analyse the impact of variables previously considered at a level of a whole country.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Variables used

#### 2.1.1. Dependent variable

The dependent variable used was the number of daily births with low birth weight (LBW) (birth weight < 2500 g; CIE-10: P07.0-P07.1) registered during the period 2001–2009 for a total of 46 Spanish provinces, except in the case of Madrid, which corresponds only to the metropolitan area of the municipality. The data were obtained from the National Statistics Institute (INE, 2018). Based on this daily distribution, a variable was generated that grouped the average weekly births with LBW.

#### 2.1.2. Independent variables

Based on the average daily values of the concentrations of PM<sub>10</sub> (mg/m<sup>3</sup>), NO<sub>2</sub> (mg/m<sup>3</sup>) and O<sub>3</sub> (mg/m<sup>3</sup>) particles that were registered in monitoring stations in each province capital in the period (2001–2009) from daily values, the weekly averages were calculated and series were created for average weekly concentrations of each pollutant. These data were provided by the Ministry of Agriculture and

Environment (MAGRAMA, 2015). A map showing the location of monitors has been included as Fig. 1.

The functional relationship that exists between the pollutants PM<sub>10</sub> (Ortiz et al., 2017) and NO<sub>2</sub> (Linares et al., 2018) for both mortality in all of Spain as well as morbidity (Díaz et al., 1999) is linear and without threshold, therefore no modification of these variables is needed.

## 2.2. Transformation of the variables

Prior studies (Díaz et al., 1999, 2018) show that tropospheric ozone presents a quadratic relationship- U-shaped curve, with the right arm of this U that implies health effects. The vertex of the parabola varies from one city to another, in the same way as the variable temperature (Carmona et al., 2016; Díaz et al., 2015) varies. This value has recently been determined for the capital city of each Spanish province (O<sub>3threshold</sub>) (Díaz et al., 2018). Therefore, based on the average daily concentrations of ozone, a new variable was created O<sub>3h</sub> defined in the following way:

$$O_{3h} = 0 \text{ if } O_3 < O_{3\text{threshold}}$$

$$O_{3h} = O_3 - O_{3\text{threshold}} \text{ if } O_3 > O_{3\text{threshold}}$$

The daily values of O<sub>3h</sub> particles were averaged weekly, in the same way as PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub>.

### 2.2.1. Control variables

The analysis was controlled for the linear tendency of the series, annual and semestral seasonality using sine and cosine functions for the periods of 52 weeks and 26 weeks, respectively, the autoregressive nature of the series and the influence of temperature in periods of heat and/or cold.

In order to see the effect of temperature on LBW in thermal extremes, new variables were created based on the maximum daily temperature (T<sub>max</sub>) and the minimum daily temperature (T<sub>min</sub>), obtained in the observatory station of each province capital. The variables were defined in the following way:

### 2.2.2. Effect of heat

The daily values of T<sub>max</sub> determined whether the temperature was greater than the value of the temperature defined as a heat wave in each province (T<sub>threshold</sub>) (Díaz et al., 2015), with the temperature that constitutes a heat wave (T<sub>heat</sub>) defined in the following way:

$$T_{\text{heat}} = 0 \text{ if } T_{\text{max}} < T_{\text{threshold}}$$

$$T_{\text{heat}} = T_{\text{max}} - T_{\text{threshold}} \text{ if } T_{\text{max}} > T_{\text{threshold}}$$

Weekly averages were calculated for the daily variable T<sub>heat</sub>.

### 2.2.3. Effect of cold

In the same manner as heat, for cold the variable T<sub>cold</sub> was created using the temperature definition of cold wave (Carmona et al., 2016) in the following way:

$$T_{\text{cold}} = T_{\text{threshold}} - T_{\text{min}} \text{ if } T_{\text{min}} < T_{\text{threshold}}$$

$$T_{\text{cold}} = 0 \text{ if } T_{\text{min}} > T_{\text{threshold}}$$

These daily values of T<sub>cold</sub> were averaged weekly.

### 2.2.4. Lagged variable

as per prior analyses carried out (Arroyo et al., 2016) the effect of environmental variables on the variable LBW can be both short and long-term. In order to account for these impacts and other possible associations that could occur throughout a full period of gestation, 37 weeks of gestation (Eds CP Howson et al., 2012), and in the search for possible windows of susceptibility during gestation, a total of up to 37 lagged variables were created related to the delivery date for each of the independent variables.

## 2.3. Analysis and modeling process

It was necessary to determine the weekly lags for which a statistical significance was established between LBW and the independent variable analysed. The Box-Jenkins methodology was used for this purpose (Makridakis, 1978), to later determine the cross-correlations functions (CCF) between the pre-whitened series for LBW and the corresponding pre-whitened series for PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>. In this way the CCF were carried out for the control variables T<sub>max</sub> and T<sub>min</sub>.

The CCF permit determining the lags in which associations can be established, at the weekly level, with LBW. This methodology has been used successfully in prior studies in the city of Madrid (Arroyo et al., 2016; Díaz et al., 2016).

It should be noted that these lags refer to the week of delivery (birth), and thus when referring to gestational week, it would be necessary to subtract from the 37 weeks of gestation of a full-term birth (Eds CP Howson et al., 2012) the value of the lag with respect to the delivery. Thus, for example, an association in the lag 4 weeks before delivery refers to gestation week 33: 37–4 = 33 week of gestation.

Once the variables that are significant in the CCF carried out with LBW were obtained, with their corresponding lags, they were introduced into the modeling process, along with the control variables described earlier. In the case of the control variable temperature, those variables and their lags that were significant in the CCF carried out with LBW were introduced.

Given the nature of the LBW variable, the Poisson over-dispersion and autoregressive model was used for the analysis (Tobias et al., 2001). Using the backward stepwise regression technique, the least significant explanatory variables were gradually eliminated, to construct the final Poisson model using only those variables that were significant at the p value < 0.05. The RR were calculated for LBW in each province capital for increases of 10 µg/m<sup>3</sup> in the chemical pollutants (PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>). Thus, if for any of the pollutants the total of data collected without gaps in the time series had a duration of less than 156 weeks, which is equivalent to three years of duration, that series was not introduced into the Poisson model. According to the literature published (Saez et al., 1999), three years is considered the minimum duration that a time series must have in order to be stable in time, without spurious data. This occurred in the case of the variable PM<sub>10</sub> in Coruna (105 weeks) and with NO<sub>2</sub> in Ciudad Real (99 weeks) and Pontevedra (103 weeks).

Finally, the RR for each province capital were combined in the Poisson regression models using a meta-analysis of random effects that incorporated an estimation of inter-study variability (heterogeneity) in the weighting (Sterne, 2009), which obtained a measure of RR (IC 95%) both at the autonomous community level and at the national level.

## 2.4. Determination of the attributable impact of chemical pollutants to LBW

The associated population attributable risks (PAR) for each province was calculated based on the RR by applying the following formula: PAR = [(RR–1)/RR] x 100 (Coste and Spira, 1991). PAR was the percentage increase in births with LBW for each 10 µg/m<sup>3</sup> increase in the concentration of the chemical pollutant.

Finally, following the methodology used in prior studies (Díaz et al., 2018; Linares et al., 2018; Ortiz et al., 2017), based on the PAR, the cases of LBW attributable to each pollutant were calculated for increases of 10 µg/m<sup>3</sup>.

The software programs used for the statistical analysis were SPSS Statistics v.22 (IBM Company) and STATA/SE 14.1 (StataCorp LP).

## 3. Results

Table 1 shows the descriptive statistics for the variable low birth weight (LBW) for the 46 province capitals during the nine-year period (470 weeks), from the year 2001–2009. There were no available data



**Table 1**

Descriptive statistics of low birth weight (&lt; 2500 g) by province capital: Spain 2001–2009 (total days = 3290; weeks = 470).

Province capital	Low birth weight (< 2500 g)						
	Total births	Total	Prevalence (%)	Mean	SD	Min	Max
A Coruña	21,475	1673	7.8	0.4	0.3	0.0	1.4
Albacete	19,941	1597	8.0	0.4	0.3	0.0	1.3
Alicante	37,334	2821	7.6	0.4	0.3	0.0	1.3
Almería	24,575	1938	7.9	0.5	0.3	0.0	1.6
Ávila	6165	474	7.7	0.1	0.1	0.0	0.7
Badajoz	18,201	1344	7.4	0.3	0.3	0.0	1.4
Barcelona	159,488	10,743	6.7	2.7	0.8	0.7	5.6
Bilbao	32,097	2396	7.5	0.6	0.3	0.0	1.7
Burgos	18,180	1269	7.0	0.3	0.2	0.0	1.3
Cáceres	10,529	827	7.9	0.2	0.2	0.0	1.0
Cádiz	11,958	907	7.6	0.2	0.2	0.0	1.0
Castellón	20,869	1489	7.1	0.4	0.3	0.0	1.9
Ciudad Real	8394	618	7.4	0.2	0.2	0.0	0.9
Córdoba	39,145	2730	7.0	0.7	0.4	0.0	2.7
Cuenca	5854	512	8.7	0.1	0.1	0.0	0.7
Granada	26,642	2014	7.6	0.5	0.3	0.0	1.7
Guadalajara	9302	728	7.8	0.2	0.2	0.0	1.0
Huelva	18,884	1341	7.1	0.3	0.2	0.0	1.3
Jaén	14,403	981	6.8	0.2	0.2	0.0	1.1
Las Palmas	40,431	3344	8.3	0.8	0.4	0.0	2.1
León	11,556	842	7.3	0.2	0.2	0.0	0.9
Lleida	16,498	1092	6.6	0.3	0.2	0.0	1.0
Logroño	16,423	1272	7.7	0.3	0.3	0.0	1.6
Madrid	359,835	27,360	7.6	6.9	1.2	3.9	10.0
Málaga	68,945	5684	8.2	1.4	0.6	0.0	3.3
Murcia	56,743	4173	7.4	1.1	0.4	0.1	3.1
Ourense	9455	765	8.1	0.2	0.2	0.0	0.9
Oviedo	19,171	1489	7.8	0.4	0.3	0.0	1.3
Pamplona	22,678	1624	7.2	0.4	0.3	0.0	1.6
P.Mallorca	46,744	3708	7.9	0.9	0.4	0.0	2.3
Pontevedra	8544	643	7.5	0.2	0.2	0.0	1.0
Salamanca	14,380	1106	7.7	0.3	0.2	0.0	1.0
Santander	16,427	1128	6.9	0.3	0.2	0.0	1.1
S.C.Tenerife	22,260	1923	8.6	0.5	0.3	0.0	1.6
Segovia	5405	392	7.3	0.1	0.1	0.0	0.6
Sevilla	85,590	6539	7.6	1.7	0.6	0.3	3.3
Soria	4303	346	8.0	0.1	0.1	0.0	0.6
S.Sebastián	16,932	1162	6.9	0.3	0.2	0.0	1.1
Tarragona	17,539	1318	7.5	0.3	0.3	0.0	1.4
Teruel	3812	280	7.3	0.1	0.1	0.0	0.7
Toledo	9740	705	7.2	0.2	0.2	0.0	0.7
Valencia	88,907	7651	8.6	2.0	0.6	0.3	4.3
Valladolid	28,603	2272	7.9	0.6	0.3	0.0	1.6
Vitoria	23,778	1672	7.0	0.4	0.3	0.0	1.9
Zamora	5752	403	7.0	0.1	0.1	0.0	0.6
Zaragoza	71,104	5919	8.3	1.5	0.6	0.1	3.4

for the province capitals of Girona, Huesca and Lugo, and the data for the province capital of Madrid correspond to the metropolitan area and not to the whole province.

The results of the descriptive analysis of the pollutant variables for the nine-year period (470 weeks) for these 46 province capitals are shown in Table 2. As shown in the case of the pollutants PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub>, some province capitals lacked sufficient data for a time series without gaps of sufficient length, thus the column corresponding to each pollutant is vacant and not accounted for in the analysis.

Table 3 shows the correlation coefficients established for the three pollutants and highlights the negative coefficients between O<sub>3</sub> and the primary pollutants, and the high positive correlation established between the PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> pollutants.

The possible windows of susceptibility that could exist throughout the gestational period are shown in Table 4. It shows the impact by gestational trimester and the lag in which the statistically significant association ( $p < 0.05$ ) is produced between the variable LBW and the concentrations of any of the three pollutants for each province, after carrying out the corresponding Poisson models. Table 4 also shows the week and month of gestation in which the effect is produced.

Table 4 also shows the 12 provinces in which the PM<sub>10</sub> concentrations are related to low birth weight, and in seven of them this relationship is produced in the first trimester, and in six it is produced in the third. In contrast, in the case of NO<sub>2</sub> the relationship is established principally in the second and third trimesters, in seven and four respectively, of the 13 provinces in which an association is established. In the case of ozone, the relationship is established in two province capitals, Leon and Pamplona, both in the third trimester of gestation.

Figs. 2 and 3 show, for each province and autonomous community, the resulting meta-analyses of the RR of those province capitals that were significant in the final Poisson models. A global RR for low birth weight was obtained for increases of 10 µg/m<sup>3</sup> in the case of PM<sub>10</sub> of 1.104 (1.072, 1.138) (Fig. 1), and of 1.091 (1.059, 1.124) in the case of NO<sub>2</sub> (Fig. 3).

Table 5 presents the values of the population attributable risk for low birth weight in all of Spain for increases of 10 µg/m<sup>3</sup>, with only those province capitals with statistically significant RR. The PAR for low birth weight attributable to PM<sub>10</sub> is 9.42% and 8.34% for NO<sub>2</sub>, that is, in the period of the nine years of the study duration in all of Spain, the PAR of births with low birth weight attributable to PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub>

**Table 2**Descriptive statistics of NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> and O<sub>3</sub> levels (µg/m<sup>3</sup>), by city: Spain 2001–2009. Only showed cities with valid values in any pollutants.

Town/City	NO <sub>2</sub>					PM <sub>10</sub>					O <sub>3</sub>				
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
A Coruña						105	33.5	11.1	17.1	79.9	239	44.1	17.0	4.6	80.3
Albacete	468	15.8	7.4	3.6	61.6	465	46.1	15.2	14.9	113.3	470	87.6	26.9	19.3	153.7
Alicante	459	34.7	12.4	9.5	68.2						467	73.0	17.7	26.7	107.9
Almería	470	40.1	10.3	5.0	66.5	209	40.9	11.5	17.9	94.4	470	73.9	17.4	27.6	112.1
Ávila	411	37.2	12.7	5.8	116.7						414	71.9	26.8	10.9	142.6
Badajoz	407	11.4	6.2	2.2	40.9	416	18.3	8.5	4.6	53.4	157	89.1	21.1	41.1	143.4
Barcelona	470	43.5	14.3	13.2	90.6						470	42.6	19.6	2.1	99.9
Bilbao	470	37.3	10.3	13.2	65.7	301	34.4	12.2	8.0	99.9	470	55.0	19.5	5.6	115.3
Burgos	470	31.4	10.9	5.3	89.0	470	29.5	9.9	3.5	70.8	469	74.0	23.9	16.6	150.8
Cáceres	410	12.0	6.3	2.0	42.0	413	18.9	7.2	5.8	45.2	414	89.6	29.3	26.1	175.6
Cádiz											457	82.0	17.5	34.6	130.9
Castellón	470	20.7	7.1	6.7	49.2						470	75.4	20.7	25.9	121.0
Ciudad Real	99	12.9	6.6	4.4	33.0						105	84.3	21.1	42.0	135.0
Córdoba	467	34.2	12.7	11.6	69.4	470	46.5	18.3	12.4	122.3	470	76.5	30.0	16.1	138.4
Cuenca	102	21.8	7.5	8.8	47.0	105	30.8	11.6	9.1	66.9	104	73.7	25.4	21.6	126.6
Granada	469	44.3	13.5	17.2	95.3	470	41.9	15.6	13.7	123.6	470	73.3	28.6	17.7	133.1
Guadalajara	467	28.1	11.7	2.0	77.9	470	29.5	12.3	8.0	98.2	470	84.3	32.5	7.7	163.3
Huelva	470	19.5	5.7	7.0	40.5	470	32.4	10.9	12.9	93.6	470	80.5	23.1	20.4	134.6
Jaén	348	29.7	11.6	11.1	90.2	347	40.1	15.7	10.9	105.2	348	86.4	26.6	15.7	138.0
Las Palmas	428	42.9	14.6	3.6	87.2	313	28.6	8.4	8.4	73.6	417	56.7	16.4	21.7	110.4
León	466	35.1	14.2	9.1	79.1	466	38.0	13.1	10.6	84.2	466	52.6	24.9	7.0	126.3
Lleida	454	26.4	10.9	2.5	84.6						465	64.7	29.5	3.0	137.1
Logroño	105	15.3	7.8	3.4	38.5	442	30.2	12.4	8.3	88.4	442	71.1	25.7	14.6	142.4
Madrid	470	59.4	12.5	30.1	107.2	470	32.5	10.9	11.1	69.4	470	35.7	16.2	5.4	75.0
Málaga	470	34.9	12.1	5.5	71.5	469	31.4	13.4	7.3	112.7	470	78.3	19.9	21.5	124.0
Murcia	154	36.0	13.5	6.7	69.7	156	29.4	10.2	13.8	74.6	157	77.2	28.6	18.3	133.9
Ourense	105	35.7	12.5	18.4	88.6	105	21.8	11.2	8.1	65.0	103	52.8	22.6	9.0	99.7
Oviedo	470	45.3	11.8	16.6	82.3	418	48.2	20.0	16.3	122.3	470	60.8	19.2	17.0	114.4
Pamplona	465	28.0	12.2	3.0	72.4	468	32.6	10.7	10.9	84.7	470	65.8	23.0	10.9	130.7
P.Mallorca	428	42.9	14.6	3.6	87.2	313	28.6	8.4	8.4	73.6	417	56.7	16.4	21.7	110.4
Pontevedra	103	26.5	9.0	2.9	47.6						209	52.5	19.6	12.1	100.0
Salamanca	470	25.0	8.8	3.0	59.3	470	29.6	12.3	11.3	78.9	470	71.7	26.0	9.0	135.7
Santander	470	39.9	10.7	11.2	88.2	470	32.5	9.3	13.3	70.3	470	59.4	21.8	4.7	123.3
S.C.Tenerife	470	25.5	12.3	6.2	82.8	313	56.8	33.7	24.3	376.0	470	69.8	16.2	33.3	119.3
Segovia	413	46.5	13.6	16.1	112.0	412	36.6	21.0	5.6	105.9	413	67.6	24.7	16.1	140.6
Sevilla	470	46.2	13.0	21.1	114.5	470	40.9	13.7	14.0	95.1	470	58.8	22.0	14.7	114.7
Soria	379	28.7	9.6	3.4	58.4	378	29.5	10.7	3.7	77.2	377	65.9	22.1	5.7	120.0
S.Sebastián	470	38.7	9.5	16.7	72.8	462	29.7	10.5	7.5	75.3	470	47.3	17.3	6.9	98.0
Tarragona	470	24.3	7.5	4.1	53.4						314	75.5	23.7	26.5	121.6
Teruel											440	84.0	23.7	24.3	147.3
Toledo	453	26.6	9.9	2.9	88.1	440	39.9	15.0	8.0	106.7	456	83.3	31.5	13.7	154.9
Valencia	470	53.7	15.8	9.1	106.0	332	30.6	10.4	10.0	65.8	470	46.4	17.3	8.7	92.3
Valladolid	470	36.9	9.8	7.9	68.5	470	15.8	7.5	3.6	59.3	470	65.8	27.7	6.3	146.4
Vitoria	470	34.4	9.9	13.1	74.8	460	27.1	11.5	8.0	74.9	470	61.3	19.3	7.6	124.4
Zamora	409	43.5	11.8	18.2	96.2	409	30.0	9.2	13.0	62.2	410	64.0	23.4	13.1	127.7
Zaragoza	470	45.4	13.1	17.0	79.7	470	38.5	15.7	4.4	90.0	470	40.7	22.5	2.4	108.6

was 6105 (2995–9054) and 9385 (2925–15583) respectively.

The case of O<sub>3</sub>, having obtained statistical significance in just 2 of the 46 province capitals analysed (Table 5), leads us to consider that these results lack robustness when it comes to the global meta-analysis for all of Spain. Thus, the results for the whole of Spain appear only for PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub>.

## 4. Discussion

### 4.1. Descriptive studies

The prevalence of 7.6% births with low birth weight in the years from 2001–2009 (Table 1) is in accordance with the tendency of the time series presented by the MSSSI (MSSSI, 2017) for the same period, which situates it between seven and eight per cent.

In terms of the average values (Table 1), the highest values are in those province capitals that are most densely populated, Madrid and Barcelona, with averages of 6.9 and 2.7 respectively in terms of births with low birth weight, and Valencia and Seville with an average value of 2.0 for the first and 1.7 for the second. The high average value in

Madrid is notable, with a difference that is more than double that of Barcelona, the second province capital in terms of population density (INE). This could be due to the fact that the population of the municipality of Madrid is in itself representative of the entire province and concentrates risk factors for low birth weight that are increasing in developed countries (Forouzanfar et al., 2016): obesity, arterial hypertension, socioeconomic inequality, exposure to toxics and high exposure to air pollution and noise (Arroyo et al., 2016) among others. In fact, Madrid is the capital with greatest exposure to NO<sub>2</sub> (Table 2), with an average weekly concentration of around 60 µg/m<sup>3</sup>.

It is important to note in Table 1 that the existing differences in the average values of low birth weight among communities present the same variation as presented by poverty and socioeconomic inequality in Spain. There is almost an imaginary central division in which the provinces belonging to the communities in the South of Spain (Valencian Community, Murcia, Extremadura, Castilla-La Mancha, Canarias and Andalusia) (Llano Ortiz, 2017) have higher average values for births with low birth weight. Furthermore, the situation is complicated by the fact that these communities have been exposed to higher concentrations of air pollution (Table 2), possibly due to the interaction

**Table 3**

Correlation coefficients between NO<sub>2</sub> and PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub> and O<sub>3</sub> concentrations during 2001–2009. The name of the province capital appears on the table.

Province capital	Correlation coefficient PM <sub>10</sub> and NO <sub>2</sub>	Correlation coefficient PM <sub>10</sub> and O <sub>3</sub>	Correlation coefficient NO <sub>2</sub> and O <sub>3</sub>
A Coruña	–	– 0.1717	–
Albacete	0.0259	0.3793	** – 0.3763
Alicante	–	–	– 0.2038
Almería	0.1019	0.1395	* – 0.2946
Ávila	–	–	– 0.1119
Badajoz	0.1468	** 0.1312	– 0.3427
Barcelona	–	–	– 0.1725
Bilbao	0.2831	** – 0.0907	– 0.4111
Burgos	0.4901	** 0.2644	** – 0.2779
Cáceres	– 0.0105	0.1366	** – 0.2368
Castellón	–	–	– 0.3339
Ciudad Real	–	–	– 0.5527
Córdoba	0.4576	** 0.1223	* – 0.5171
Cuenca	0.5294	** – 0.0575	– 0.5479
Granada	0.3586	** – 0.1407	** – 0.5515
Guadalajara	0.4214	** 0.0324	– 0.4797
Huelva	0.2658	** 0.1812	– 0.4021
Jaén	0.4215	** – 0.0399	– 0.6171
Las Palmas	0.3992	** – 0.0460	– 0.3343
León	0.3148	** – 0.4078	** – 0.0772
Lleida	–	–	– 0.3232
Logroño	0.1261	0.0867	– 0.4567
Madrid	0.6502	** – 0.1309	** – 0.5973
Málaga	0.1507	** 0.0672	– 0.4335
Murcia	0.2793	** – 0.0856	– 0.6325
Ourense	0.3540	** – 0.5710	** – 0.3236
Oviedo	0.4836	** – 0.0829	– 0.4962
Pamplona	0.3479	** – 0.0537	– 0.4778
P.Mallorca	0.3992	** – 0.0460	– 0.3343
Salamanca	0.1364	** – 0.0273	– 0.3800
Santander	0.2993	** 0.0033	– 0.0643
S.C.Tenerife	0.2218	** – 0.2197	** – 0.1115
Segovia	0.3161	** 0.0626	– 0.4097
Sevilla	0.3167	** 0.1111	* – 0.4208
S.Sebastián	0.4083	** – 0.0451	– 0.4594
Soria	0.3197	** 0.1352	** 0.0563
Tarragona	–	–	– 0.3663
Toledo	0.2345	** 0.1505	** – 0.4432
Valencia	0.3843	** – 0.1158	* – 0.3819
Valladolid	0.2847	** – 0.1718	** – 0.3350
Vitoria	0.6313	** – 0.0829	– 0.5108
Zamora	0.2342	** 0.0515	– 0.3659
Zaragoza	0.0018	0.1707	** – 0.4325

\* or \*\* means statistically significant.

between air pollution exposure and socioeconomic level (Gray et al., 2014; Laurent et al., 2014; Morelli et al., 2016), which could also produce an effect of inequity in environmental health (Deguen and Zmirou-Navier, 2010; Havard et al., 2009).

The positive and significant coefficients (Table 3) among the primary pollutants, PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub>, are justified by having the same common origin in the urban atmosphere: road traffic (Querol et al., 2012). This gives the elevated relationship between these two pollutants precisely in the provinces of Madrid and Vitoria, which belong to autonomous communities in which there are a great number of traffic-type urban monitors (Melorose et al., 2015). It should also be taken into account that, in a general vision of the whole of Spain (Table 3) high levels are established in the provinces of the Center and North of Spain, because these provinces are affected in an important way by biomass convection advections (Linares et al., 2017) and by dust from the Sahara (Díaz et al., 2017).

The negative correlation coefficients between O<sub>3</sub> and PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> (Table 3) are explained by the fact that O<sub>3</sub> is a pollutant with a secondary nature that is formed based nitrogen oxide (NO<sub>x</sub>) and the volatile organic compounds (COV) (Díaz et al., 2018).

## 4.2. PM<sub>10</sub>

### 4.2.1. Findings

The impact of PM<sub>10</sub> particles has been shown to be present throughout the gestational period (Table 4), as shown in prior studies (Dibben and Clemens, 2015; Pedersen et al., 2013; Stieb et al., 2012), reaching reductions in birth weight of up to 8.9 gr (IC95%: 13.2, 4.6), even after adjusting for socioeconomic condition (Dadvand et al., 2013). The first trimester of gestation is of primary importance in 7 of the 12 capitals in which PM<sub>10</sub> particle levels were significantly related to LBW, and most markedly in the first and third trimester (Table 4). This relationship is most important in the first trimester of gestation, in 7 of the 12 capitals in which PM<sub>10</sub> particles had a significant relationship to LBW, and most markedly in the first and third month of gestation (Table 4). Keeping in mind the collinearity that exists between particulate matter ≤ 10 μm and ≤ 2.5, an impact of PM<sub>2.5</sub> in the first trimester was established in combined data from different cities in the USA (Harris et al., 2014) and in the case of New York (Savitz et al., 2014) it was seen in both the first and the third, with reductions of 18.4 g in the first trimester and, even greater, in the third trimester with reductions of 29.7 g. The relationship established in the third trimester in the current study (Table 4) in up to six province capitals, is also important. It's not possible to corroborate the possible relationship that was established in the province capital of Barcelona in prior studies in this study, due to insufficient data (Dadvand et al., 2014). In contrast, other provinces managed to establish only an association with NO<sub>2</sub> and not with PM<sub>10</sub>, despite having sufficient data (Table 4). This is the case of the municipality of Madrid, for which a study (Díaz et al., 2016) established a similar result and whose global results coincide with those of the current study- first and third month and the last two months of gestation (Table 4).

#### Possible biological mechanisms

The respiratory system is the principal entranceway for PM (Kelly and Fussell, 2011; Morakinyo et al., 2016): it is inhaled, crosses the alveolar wall, becomes incorporated into the blood stream and produces a state of oxidative stress (Burton and Jauniaux, 2011; Jauniaux and Burton, 2016), pro-inflammatory (Hertel et al., 2010; Möller et al., 2014) and pro-thrombotic (Martinelli et al., 2012, 2013); this produces maternal hypertension (Babich and Kamp, 2009) and placental hypoperfusion, which alters the functions of the placenta –exchange and endocrine-, and results in adverse birth outcomes (Erickson and Arbour, 2014). In fact, it has been shown that there is an association between low birth weight and reduced levels of thyroid hormones in the third trimester of gestation due to increases in PM (Janssen et al., 2017a), as also shown in the present study (Table 4).

Oxidative stress produced by exposure to PM can also result in damaged placental DNA, resulting in a decrease in the methylation with increases in exposure to PM (Janssen et al., 2013). This is more marked during the “implantation period” (6–21 days), which is in-line with the results presented here (Table 4), and which has an effect on birth weight, since this period coincides with the development of the placenta (Moore, 2013). PM is also associated with antiangiogenic states (van den Hooven et al., 2012a) and with alterations of the placental vascular morphology (Veras et al., 2008) which make fetal growth difficult and favor low birth weight.

Furthermore, the first trimester of gestation (Table 4) (Janssen et al., 2013) is the trimester with greater susceptibility for congenital damage (Moore, 2013) and thus congenital cardiac alterations that are related to PM are also considered a possible facilitating mechanism for low birth weight (Jacobs et al., 2017; Vrijheid et al., 2011).

It has also been established that the decrease in the proportion of mitochondrial placental DNA is a possible intermediate result that is biologically related to oxidative stress produced by PM and to low birth weight (Gemma et al., 2006; Janssen et al., 2015). The decrease in the third trimester (Janssen et al., 2015), which coincides with the impact window of this study (Table 4), and the increase in larger residential

**Table 4**

Lags (number of weeks) at which statically significant associations were established between PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3h</sub> concentration and low birth weight in Spain (2001–2009). The cells highlighted in gray colour means the effect of PM<sub>10</sub>, the cells in white colour means the effect of NO<sub>2</sub> and the cells in green colour means the effect of O<sub>3h</sub>. The name of the province capital appears on the table. \* means no effect.

Town/City	First Trimester			Second Trimester			Third Trimester		
	Lags with association	Wk. gest. <sup>a</sup>	Month gest.	Lags with association	Wk. gest. <sup>a</sup>	Month gest.	Lags with association	Wk. gest. <sup>a</sup>	Month gest.
Albacete	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 19)	18	5	*	*	*
Almería	PM <sub>10</sub> (lag 35)	2	1	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 0)	37	9
Ávila	*	*	*	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 4)	33	9
Burgos	PM <sub>10</sub> (lag 35)	2	1	NO <sub>2</sub> (lag 13)	24	6	*	*	*
Cáceres	PM <sub>10</sub> (lag 30)	7	2	*	*	*	*	*	*
Castellón	*	*	*	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 8)	29	8
Córdoba	*	*	*	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 0)	37	9
Granada	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 21)	16	4	*	*	*
Jaén	PM <sub>10</sub> (lag 24)	13	3	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 5)	32	8
León	*	*	*	*	*	*	O <sub>3h</sub> (lag 0)	37	9
Madrid	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 14)	23	6	*	*	*
Murcia	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 5)	32	8
Oviedo	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 4)	33	9
Pamplona	*	*	*	*	*	*	O <sub>3h</sub> (lag 5)	32	8
P.Mallorca	NO <sub>2</sub> (lag 36)	1	1	PM <sub>10</sub> (lag 12)	25	7	PM <sub>10</sub> (lag 9)	28	7
S.C.Tenerife	PM <sub>10</sub> (lag 25)	12	3	*	*	*	*	*	*
	PM <sub>10</sub> (lag 27)	10	3	*	*	*	*	*	*
	PM <sub>10</sub> (lag 31)	6	2	*	*	*	*	*	*
Soria	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 16)	21	6	*	*	*
Tarragona	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 23)	14	4	*	*	*
Valladolid	NO <sub>2</sub> (lag 32)	5	2	*	*	*	*	*	*
	PM <sub>10</sub> (lag 34)	3	1	*	*	*	*	*	*
Vitoria	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 19)	18	5	PM <sub>10</sub> (lag 2)	35	9
Zamora	PM <sub>10</sub> (lag 36)	1	1	PM <sub>10</sub> (lag 21)	16	4	NO <sub>2</sub> (lag 0)	37	9
	*	*	*	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 6)	31	8
Zaragoza	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 12)	25	7	*	*	*

distances to primary highways (Janssen et al., 2012), knowing that the intensity of the traffic (Pedersen et al., 2013) and the proximity to road (Dadvand et al., 2014) are two strong predictors of the presence of PM. This may mean that this marker is an important action mechanism. This is even more so the case when there is a possible relationship between the alteration of the genome and the placental hormones that regulate fetal development (Janssen et al., 2017b).

Finally, emphasizing the inflammatory state favored by PM and given that C-reactive protein (Lee et al., 2011) is one of the principal indicators, high levels of C-reactive protein have been established in relation to low birth weight estimates at delivery and in the third trimester (Ernst et al., 2011), which coincides with the window of susceptibility we found (Table 4).

#### 4.3. NO<sub>2</sub>

##### 4.3.1. Effects

NO<sub>2</sub> has an effect during the whole duration of pregnancy (Table 4), as has been shown in similar studies carried out in different countries around the world (van den Hooven et al., 2012b; Savitz et al., 2014). These have shown a reduced birth weight of 16.2 g (IC95%: 13.6, 18.8) (Stieb et al., 2016). This has also been shown in European multi-centric studies such as the ESCAPE study, with data from up to 12 countries from 1994 to 2011 (Pedersen et al., 2013) and in meta-analyses and systematic reviews, with 62 included studies, adjusted by socio-economic status (Stieb et al., 2012). At the national level, the INMA study (Iñiguez et al., 2016) is one of the few studies that determines the gestational week and fetal vulnerability in terms of weight, with reduction of 1.6% in weight (IC95%: -3.0, -0.3) between weeks 0 and 12 (first trimester) and of -2.1% (IC95%: -3.7, 0.2) in weeks 20 and 34 (second and third trimesters). These results coincide with the results presented here (Table 4), which establish a greater effect in the second trimester -sixth month (21–24 weeks)- and in the third trimester -eighth month (29–32 weeks) and ninth month (33 weeks-delivery)-, and with the results seen in the municipality of Madrid (Arroyo et al., 2016).

Thus we can assure that, despite the presence of studies that seem to show that such an association does not exist (Hjortebjerg et al., 2016), NO<sub>2</sub> has an effect on low birth weight that seems to be accumulative (Estarlich et al., 2011) and more short-term in the case of particulate matter (Table 4).

##### 4.3.2. Possible biological mechanisms

Although its mechanism of action is much less known than that of PM, it has also been associated with low birth weight (Clemente et al., 2016) and with the biologically relevant result of a decrease in the proportion of placental mitochondrial DNA in the second and third trimesters, which is similar to the current study (Table 4). This suggests the possibility of a mechanism that is similar to that carried out by PM, being the oxidative stress the principal protagonist.

Furthermore, in a way that is similar to what occurs with PM, a relationship has been shown with vascular anomalies (van den Hooven et al., 2012a; Veras et al., 2008) and with congenital alterations (Chen et al., 2014; Vrijheid et al., 2011).

#### 4.4. O<sub>3</sub>

##### 4.4.1. Effects

The results obtained in terms of ozone behavior are of less relevance (Table 4), with a statistical association only in Leon and Pamplona. Despite this, results among populations that are less urban do agree with what has been published, with a greater association between ozone and low birth weight in less urban populations (Tu et al., 2016). This also justifies the few associations found (Table 4), given that the majority of measurement stations used in the current study are in urban areas.

On the other hand, the occurrences in the third trimester of gestation (Table 4) do not agree with what was found in the municipality of Madrid (Arroyo et al., 2016), but they do agree with other studies (Vinikoor-Imler et al., 2014), though results continue to be somewhat inconsistent (Stieb et al., 2012).



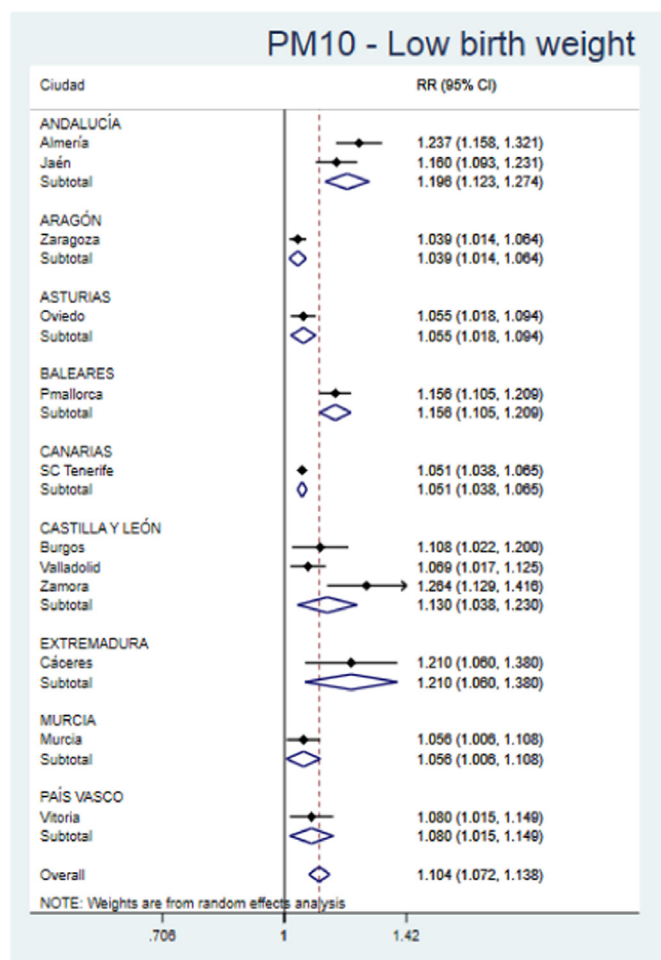


Fig. 2. Relative risks (RR) calculated for increases of  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in  $\text{PM}_{10}$  levels due to low birth weight. Only shows provinces with valid statically significant associations ( $p < 0.05$ ). The name of the provincial capital appears on the table.

#### 4.4.2. Possible biological mechanisms

All of this variability in behavior makes it difficult to know the mechanism of action, which differentiates possible triggers for low birth weight, the decrease in arterial caliber that it can produce (Park et al., 2005) and the increase in resistance at the level of umbilical vessels (Carvalho et al., 2016).

#### 4.5. Meta-analysis and population attributable risks

The impact at the macro level shown in the meta-analyses carried out (Figs. 2 and 3) shows that the global risk for low birth weight is greater for  $\text{PM}_{10}$  than for  $\text{NO}_2$ , despite the fact that for the latter pollutant there was an additional province capital that showed a statistically significant association. It is probable that this greater effect of particulate matter, seen also in multi-centric studies (Pedersen et al., 2013) and at the local level (Dibben and Clemens, 2015), is due to the great effect it has above all in the first trimester of gestation (Table 4). This is the trimester in which crucial, vital processes occur to support correct fetal development (Moore, 2013) and weight gain.

Table 5 shows that for the whole of Spain the PAR of  $\text{PM}_{10}$  (RAP: 9.42% (IC95%: 6.72, 19.22)) is greater than that of  $\text{NO}_2$  (RAP: 8.34% (IC95%: 5.57, 11.03)), through these differences are not statistically significant. The greater average concentrations of  $\text{NO}_2$  compared to those of  $\text{PM}_{10}$  (Table 2) explain the greater number of cases of LBW attributable to  $\text{NO}_2$  (9385 births with low birth weight (IC95%: 2925, 15583)) compared to those of  $\text{PM}_{10}$  (6105 births with low birth weight

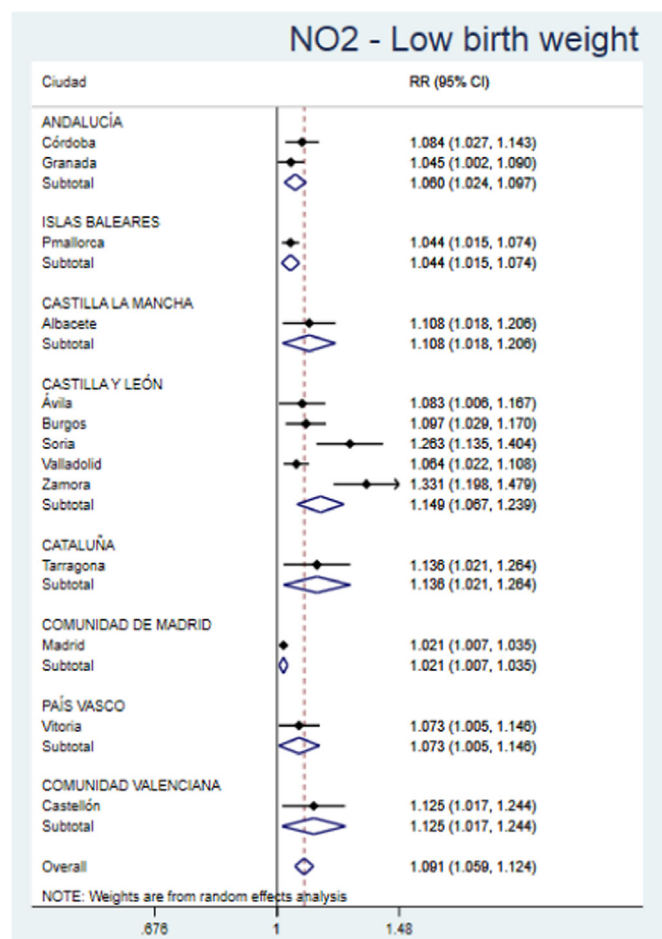


Fig. 3. Relative risks (RR) calculated for increases of  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in  $\text{NO}_2$  levels due to low birth weight. Only shows provinces with valid statically significant associations ( $p < 0.05$ ). The name of the provincial capital appears on the table.

(IC95%: 2996, 9054)).

#### 4.6. Strengths and limitations

There are important limitations to this study, including the fact that measurements of pollutants at urban stations could under-estimate the impact of the pollutants (Dibben and Clemens, 2015). Also, the complete absence of data or lack of availability of sufficient data, for some province capitals, impeded carrying out certain models (Table 2).

The exposure levels used were based on exposures determined on the basis of readings taken by external monitors and then averaged, with the result that they are not measures which represent individual exposure. Another bias from the monitors used can be the heterogeneity in the type, they are mostly urban but occasionally we used background type. Even so, this is a commonly used methodology in these types of studies (Samet et al., 2000). However, much of this residual confusion is controlled by inclusion in the model of variables such as: trend of the series, day of the week, annual, six-monthly and quarterly seasonalities and the autoregressive nature of the series.

The threshold temperatures that define  $T_{\text{heat}}$  or  $T_{\text{cold}}$  vary among different areas. In the analysis, it is supposed that all people belonging to the same province are exposed to the same temperature threshold; this constituted a limitation of the study. Other papers realized at geographical level less than province showed different patterns in relation to heat exposure (Carmona et al., 2017; López-Bueno et al., 2019). Another limitation about threshold temperatures is that the  $T_{\text{heat}}$

**Table 5**

Population Attributable Risk (PAR) calculated for increases of 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  in  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{NO}_2$  and  $\text{O}_3$  and their Attributable Low Birth Weight, by province and for Spain as a whole: 2001–2009. The name of the province capital appears on the table.

Province capital	$\text{PM}_{10}$ - RAP (CI 95%) and Attributable low birth weight			$\text{NO}_2$ - RAP (CI 95%) and Attributable low birth weight			$\text{O}_3$ - RAP (CI 95%) and Attributable low birth weight		
Albacete	<sup>a</sup>			9.75	(1.81	17.06)	<sup>a</sup>		
	<sup>a</sup>			289	(54	506)	<sup>a</sup>		
Almería	19.16	(13.67	24.31)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
	759	(542	963)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
Ávila	<sup>a</sup>			7.69	(0.57	14.30)	<sup>a</sup>		
	<sup>a</sup>			127	(9	236)	<sup>a</sup>		
Burgos	9.72	(2.17	16.70)	8.86	(2.80	14.54)	<sup>a</sup>		
	411	(92	706)	407	(129	668)	<sup>a</sup>		
Cáceres	17.33	(5.68	27.54)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
	255	(84	406)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
Castellón	<sup>a</sup>			11.09	(1.67	19.61)	<sup>a</sup>		
	<sup>a</sup>			413	(62	731)	<sup>a</sup>		
Córdoba	<sup>a</sup>			7.71	(2.65	12.51)	<sup>a</sup>		
	<sup>a</sup>			844	(290	1369)	<sup>a</sup>		
Granada	<sup>a</sup>			4.34	(0.23	8.29)	<sup>a</sup>		
	<sup>a</sup>			449	(24	858)	<sup>a</sup>		
Jaén	13.78	(8.52	18.74)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
	480	(297	652)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
León	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>			16.20	(2.48	27.98)
	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>			42	(6	72)
Madrid	<sup>a</sup>			2.07	(0.71	3.42)	<sup>a</sup>		
	<sup>a</sup>			3982	(1366	6580)	<sup>a</sup>		
Murcia	5.29	(0.59	9.77)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
	275	(31	508)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
Oviedo	5.24	(1.80	8.55)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
	398	(137	649)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
Pamplona	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>			9.43	(1.72	16.54)
	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>			86	(16	152)
P.Mallorca	13.50	(9.53	17.31)	4.25	(1.50	6.91)	<sup>a</sup>		
	1162	(820	1489)	737	(260	1198)	<sup>a</sup>		
S.C.Tenerife	4.89	(3.64	6.12)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
	432	(322	541)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
Soria	<sup>a</sup>			20.79	(11.91	28.78)	<sup>a</sup>		
	<sup>a</sup>			203	(116	281)	<sup>a</sup>		
Tarragona	<sup>a</sup>			11.99	(2.08	20.89)	<sup>a</sup>		
	<sup>a</sup>			457	(79	796)	<sup>a</sup>		
Valladolid	6.49	(1.66	11.09)	5.98	(2.11	9.71)	<sup>a</sup>		
	270	(69	462)	575	(203	934)	<sup>a</sup>		
Vitoria	7.44	(1.52	13.01)	6.83	(0.52	12.73)	<sup>a</sup>		
	380	(78	665)	452	(34	843)	<sup>a</sup>		
Zamora	20.91	(11.43	29.37)	24.86	(16.51	32.37)	<sup>a</sup>		
	258	(141	362)	449	(298	584)	<sup>a</sup>		
Zaragoza	3.72	(1.40	5.99)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
	1025	(386	1651)	<sup>a</sup>			<sup>a</sup>		
Spain	9.42	(6.72	19.22)	8.34	(5.57	11.03)	<sup>a</sup>		
	6105	(2996	9054)	9385	(2925	15,583)	<sup>a</sup>		

<sup>a</sup> means no effect.

and the  $T_{\text{cold}}$  values have been calculated on the daily basis and after that, these values have been calculated on the weekly basis. In Spain, heat waves (Díaz et al., 2015) or cold waves (Carmona et al., 2016) normally last less than a week. The averaged values could be less than the daily values corresponding to Theat and Tcold, so the cold/heat impact on LBW should be smoothed.

Other limitation of our work is that, we had no explanatory variables, a part from sex, age and the address of the subjects, at the individual level. In particular, we cannot control for factors, such as: individual socioeconomic data, lifestyles and such as smoking history, alcohol consumption mother age, number of previous births due to lack of data, which are extremely important determinants of the LBW incidence. These factors may also act as confounders or effect modifiers of relations between air pollution and LBW (Estarlich et al., 2016; Barceló et al., 2016). It should likewise be noted that, as this was a longitudinal ecological study, the results cannot be extrapolated at an individual level.

At the same time, this provides the study its principal strength, which is that those time series whose RR were significant (Table 2 y 4)

were all of a duration without gaps greater than 3 years, which supports the reliability of these series across time (Saez et al., 1999) and as capable of stabilizing population characteristics (sociodemographic, smoking etc.) and also could be assumed the control of the influence that inter-annual meteorological variability could exert on certain pollutant variables (Eusko Jaurlaritz, 2012).

Another important fact to take into account is that the existing evidence in environmental health continues to present high levels of heterogeneity among studies and even more so in regards to the area of pregnancy and newborns. A possible solution, in addition to continuing to carry out multi-centric studies (Clemente et al., 2016; Iñiguez et al., 2016; Pedersen et al., 2013), would be to try to establish a collective methodology in which time series studies are used as a valid complement to cohort studies, given their cost-effectiveness and capacity to signal windows of susceptibility in fetal development (Table 4).

#### 4.7. Conclusions

The current study shows an important coherence between the

biological mechanisms involved and the results obtained in prior published works, which in itself shows that value of the methodology used. On the other hand, the impact of the results obtained- with 6105 cases attributable to PM<sub>10</sub> and up to 9385 cases attributable to NO<sub>2</sub> in a period of 9 study years- suggest the need to design structural and awareness public health measures to reduce air pollution in Spain.

## Disclaimer

This paper reports independent results and research. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the Carlos III Institute of Health, Spain.

## Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Project ENPY 1133/16, Project ENPY 107/18 and Project ENPY 376/18 grants from the Carlos III Institute of Health.

## References

- Arroyo, V., Díaz, J., Carmona, R., Ortiz, C., Linares, C., 2016. Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001–2009. *Environ. Pollut.* 218, 1154–1161. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.08.069>.
- Babisch, W., Kamp, I van, 2009. Exposure-response relationship of the association between aircraft noise and the risk of hypertension. *Noise Health* 11 (44), 161–168. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.53363>.
- Backes, C., Nelin, T., Gorr, M., Wold, L., 2013. Early life exposure to air pollution: how bad is it? *Toxicol. Lett.* 216 (1), 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.11.007>.
- Barceló, M.A., Varga, D., Tobias, A., Díaz, J., Linares, C., Saez, M., 2016. Long-term effects of traffic noise on mortality in the city of Barcelona, 2004–2007. *Environ. Res.* 147, 193–206.
- Burton, G.J., Jauniaux, E., 2011. Oxidative stress. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 25 (3), 287–299. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>.
- Carmona, R., Díaz, J., Mirón, I.J., Ortiz, C., León, I., Linares, C., 2016. Geographical variation in relative risks associated with cold waves in Spain: the need for a cold wave prevention plan. *Environ. Int.* 88, 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.12.027>.
- Carmona, R., Linares, C., Ortiz, C., Mirón, I.J., Luna, M.Y., Díaz, J., 2017. Spatial variability in threshold temperatures during extreme heat days: Impact assessment on prevention plans. *Int. J. Environ. Health Res.* 463–475.
- Carvalho, M.A., Bernardes, L.S., Hettfleisch, K., et al., 2016. Associations of maternal personal exposure to air pollution on fetal weight and fetoplacental Doppler: a prospective cohort study. *Reprod. Toxicol.* 62, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.04.013>.
- Casanueva, E., Viteri, F.E., 2003. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J. Nutr.* 133 (5 Suppl 2), 1700S–1708S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1700S>.
- Caudri, D., Wijga, A., Gehring, U., et al., 2007. Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIAMA birth cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 175 (10), 1078–1085. <https://doi.org/10.1164/rccm.200610-1441OC>.
- Chen, E.K., Zmirou-navier, D., Padilla, C., 2014. Effects of air pollution on the risk of congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2, 7642–7668. <https://doi.org/10.3390/ijerph110807642>.
- Clemente, D.B.P., Casas, M., Vilahur, N., et al., 2016. Prenatal ambient air pollution, placental mitochondrial DNA content, and birth weight in the INMA (Spain) and ENVIRONAGE (Belgium) birth cohorts. *Environ. Health Perspect.* 124 (5), 659–665. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408981>.
- Coste, J., Spira, A., 1991. [Proportion of cases attributable to public health: definition(s), estimation(s) and interpretation]. *Rev. d'épidémiologie santé publique*;39(4):399–411. <http://eurpub.oxfordjournals.org/content/eurpub/17/2/214.full.pdf>.
- Dadvand, P., Parker, J., Bell, M.L., et al., 2013. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ. Health Perspect.* 121 (3), 267–373. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205575>.
- Dadvand, P., Ostro, B., Figueras, F., et al., 2014. Residential proximity to major roads and term low birth weight: the roles of air pollution, heat, noise, and road-adjacent trees. *Epidemiology* 25 (4), 518–525. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000107>.
- Degen, S., Zmirou-Navier, D., 2010. Social inequalities resulting from health risks related to ambient air quality – a European review. *Eur. J. Public Health* 20 (1), 27–35. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckp220>.
- Díaz, J., García, R., Ribera, P., et al., 1999. Modeling of air pollution and its relationship with mortality and morbidity in Madrid, Spain. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72 (6), 366–376. <https://doi.org/10.1007/s004200050388>.
- Díaz, J., Carmona, R., Mirón, I.J., Ortiz, C., León, I., Linares, C., 2015. Geographical variation in relative risks associated with heat: update of Spain's Heat Wave Prevention Plan. *Environ. Int.* 85, 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.022>.
- Díaz, J., Arroyo, V., Ortiz, C., Carmona, R., Linares, C., 2016. Effect of environmental factors on low weight in non-premature births: a time series analysis. *PLoS One* 11 (10), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164741>.
- Díaz, J., Linares, C., Carmona, R., et al., 2017. Saharan dust intrusions in Spain: health impacts and associated synoptic conditions. *Environ. Res.* 156, 455–467. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.047>.
- Díaz, J., Ortiz, C., Falcón, I., Salvador, C., Linares, C., 2018. Short-term effect of tropospheric ozone on daily mortality in Spain. *Atmos. Environ.* 187, 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.05.059>.
- Dibben, C., Clemens, T., 2015. Place of work and residential exposure to ambient air pollution and birth outcomes in Scotland, using geographically fine pollution climate mapping estimates. *Environ. Res.* 140, 535–541. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.05.010>.
- Eds CP Howson, MV Kinney JL. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.; 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2363626>.
- Erickson, A.C., Arbour, L., 2014. The shared pathoetiological effects of particulate air pollution and the social environment on fetal-placental development (2014). *J. Environ. Public Health* 901017. <https://doi.org/10.1155/2014/901017>.
- Ernst, G.D.S., de Jonge, L.L., Hofman, A., et al., 2011. C-reactive protein levels in early pregnancy, fetal growth patterns, and the risk for neonatal complications: the generation R study (132.e1-12). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 205 (2). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.049>.
- Estarlich, M., Ballester, F., Aguilera, I., et al., 2011. Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. *Environ. Health Perspect.* 119 (9), 1333–1338. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002918>.
- Estarlich, M., Ballester, F., Davdand, P., Llop, S., Esplugues, A., Fernández-Somoano, A., Lertxundi, A., Guxens, M., Basterrechea, M., Tardón, A., Sunyer, J., Iñiguez, C., 2016. Exposure to ambient air pollution during pregnancy and preterm birth: a Spanish multicenter birth cohort study. *Environ. Res.* 147, 50–58.
- European Environment Agency. Costs of Air Pollution from European Industrial Facilities 2008–2012. Vol 20.; 2014. doi:10.2800/23502.
- European health for all database C. European health for all database, 2003. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe:[Citado el 18 de enero de2015]. <http://data.euro.who.int/hfad/>.
- European Health Perinatal Report, 2014. European HealthPerinatal Report2014. *Eur Heal Perinat Rep*;Health and. [www.europeristat.com](http://www.europeristat.com).
- Eusko Jaurlaritz G.V., 2012. Guía de buenas prácticas para la elaboración de modelos de dispersión 2012.
- Forouzanfar, M.H., Afshin, A., Alexander, L.T., et al., 2016. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388 (10053), 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
- Gemma, C., Sookoian, S., Alvariañas, J., et al., 2006. Mitochondrial DNA depletion in small- and large-for-gestational-age newborns. *Obesity* 14 (12), 2193–2199. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.257>.
- Gray, S.C., Edwards, S.E., Schultz, B.D., Miranda, M.L., 2014. Assessing the impact of race, social factors and air pollution on birth outcomes: a population-based study. *Environ. Heal.* 13 (1), 4. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-4>.
- Ha, S., Hu, H., Roth, J., Kan, H., Xu, X., et al., 2015. Associations between residential proximity to power plants and adverse birth outcomes. *Am. J. Epidemiol.* 182 (3), 215–224. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv042>.
- Hackley, B., Feinstein, A., Dixon, J., 2007. Air pollution: impact on maternal and perinatal health. *J. Midwifery Women's Health* 52 (5), 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2007.03.020>.
- Harris, G., Thompson, W.D., Fitzgerald, E., Wartenberg, D., 2014. The association of PM (2.5) with full term low birth weight at different spatial scales. *Environ. Res.* 134 (3), 427–434. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.034>.
- Havard, S., Deguen, S., Zmirou-Navier, D., Schillinger, C., Bard, D., 2009. Traffic-related air pollution and socioeconomic status: a spatial autocorrelation study to assess environmental equity on a small-area scale. *Epidemiology* 20 (2), 223–230. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819464e1>.
- Hertel, S., Viehmann, A., Moebus, S., et al., 2010. Influence of short-term exposure to ultrafine and fine particles on systemic inflammation. *Eur. J. Epidemiol.* 25 (8), 581–592. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9477-x>.
- Hjortebjerg, D., Marie, A., Andersen, N., et al., 2016. Associations between maternal exposure to air pollution and traffic noise and newborn's size at birth: a cohort study. *Environ. Int.* 95, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.07.003>.
- INE, 2018. INE. Instituto Nacional de Estadística. [www.ine.es](http://www.ine.es).
- Iñiguez, C., et al., 2016. Prenatal exposure to NO<sub>2</sub> and ultrasound measures of fetal growth in the Spanish INMA cohort. *Environ. Health Perspect.* 124 (2), 235–242. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409423>.
- Jacobs, M., Zhang, G., Chen, S., et al., 2017. The association between ambient air pollution and selected adverse pregnancy outcomes in China: a systematic review. *Sci. Total Environ.* 579, 1179–1192. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.11.100>.
- Janssen, B.G., Munters, E., Pieters, N., et al., 2012. Placental mitochondrial DNA content and particulate air pollution during in utero life. *Environ. Health Perspect.* 120 (9), 1346–1352. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104458>.
- Janssen, B.G., Godderis, L., Pieters, N., et al., 2013. Placental DNA hypomethylation in association with particulate air pollution in early life. *Part Fibre Toxicol.* 10, 22. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-10-22>.
- Janssen, B.G., Byun, H.-M., Gyselaers, W., Lefebvre, W., Baccarelli, A.A., Nawrot, T.S., 2015. Placental mitochondrial methylation and exposure to airborne particulate matter in the early life environment: an ENVIRONAGE birth cohort study. *Epigenetics* 10 (6), 536–544. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1048412>.

- Janssen, B.G., Saenen, N.D., Roels, H.A., et al., 2017a. Fetal thyroid function, birth weight, and in utero exposure to fine particle air pollution: a birth cohort study. *Environ. Health Perspect.* 125 (4), 699–705. <https://doi.org/10.1289/EHP508>.
- Janssen, B.G., Byun, H.-M., Roels, H.A., et al., 2017b. Regulating role of fetal thyroid hormones on placental mitochondrial DNA methylation: epidemiological evidence from the ENVIRONAGE birth cohort study. *Clin. Epigenetics* 9, 66. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0366-y>.
- Jauniaux, E., Burton, G.J., 2016. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 45 (8), 775–785. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.012>.
- Katz, J., Lee, A.C., Kozuki, N., et al., 2013. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 382 (9890), 417–425. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60993-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60993-9).
- Kelly, F.J., Fussell, J.C., 2011. Air pollution and airway disease. *Clin. Exp. Allergy* 41 (8), 1059–1071. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03776.x>.
- L.Moore, K., 2013. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 9ª edición. ELSEVIER.
- Lakshmanan, A., Chiu, Y.M., Coull, B.A., et al., 2016. Associations between Prenatal traffic-related air pollution exposure and birth weight: modification by sex and maternal pre-pregnancy body mass index. *HHS Public Access*. 1 (212), 268–277. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.10.035>.Associations.
- Lamichhane, D.K., Leem, J.-H., Lee, J.-Y., Kim, H.-C., 2015. A meta-analysis of exposure to particulate matter and adverse birth outcomes. *Environ. Health Toxicol.* 30, e2015011. <https://doi.org/10.5620/eh.t.2015011>.
- Laurent, O., Hu, J., Li, L., et al., 2014. Sources and contents of air pollution affecting term low birth weight in Los Angeles County, California, 2001–2008. *Environ. Res.* 134, 488–495. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.05.003>.
- Lee, P.-C., Talbot, E.O., Roberts, J.M., Catov, J.M., Sharma, R.K., Ritz, B., 2011. Particulate air pollution exposure and C-reactive protein during early pregnancy. *Epidemiology* 22 (4), 524–531. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821c6c58>.
- Linares, C., Carmona, R., Salvador, P., Díaz, J., 2017. Impact on mortality of biomass combustion from wildfires in Spain: a regional analysis. *Sci. Total Environ.* 622–623, 547–555. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.321>.
- Linares, C., Falcón, I., Ortiz, C., Díaz, J., 2018. An approach estimating the short-term effect of NO<sub>2</sub> on daily mortality in Spanish cities. *Environ. Int.* 116, 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.002>.
- Llano Ortiz J.C., 2017. EL ESTADO DE LA POBREZA. 7ª Informe. [http://www.eapn.es/estadodepobreza/ARCHIVO/documentos/Informe\\_AROPE\\_2017.pdf](http://www.eapn.es/estadodepobreza/ARCHIVO/documentos/Informe_AROPE_2017.pdf).
- López-Bueno, J.A., Díaz, J., Linares, C., 2019. Differences in the impact of heat waves according to urban and peri-urban factor in Madrid. *Int. J. Biometeorol.*
- MAGRAMA2015. Ministry of Agriculture & Environment (Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente/MAGRAMA). <http://www.mapama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/visor/default.aspx>.
- Makri, A., Stilianakis, N.I., 2008. Vulnerability to air pollution health effects. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 211 (3–4), 326–336. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.06.005>.
- Makridakis, S., 1978. Time-series analysis and forecasting: an update and evaluation. *Int. Stat. Rev. Int. Stat.* 46 (3), 255–278. <http://www.jstor.org/stable/10.2307/1402374>.
- Martinelli, N., Girelli, D., Cigolini, D., et al., 2012. Access rate to the emergency department for venous thromboembolism in relationship with coarse and fine particulate matter air pollution. *PLoS One* 7 (4), e34831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034831>.
- Martinelli, N., Olivieri, O., Girelli, D., 2013. Air particulate matter and cardiovascular disease: a narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 24 (4), 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.04.001>.
- Melrose, J., Perroy, R., Careas, S., 2015. Análisis de la calidad del aire en España. *Statew. Agric. L Use Baseline* 2015, 1. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Møller, P., Danielsen, P.H., Karotki, D.G., et al., 2014. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 762, 133–166. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.09.001>.
- Morakinyo, O.M., Mokgobu, M.I., Mukhola, M.S., 2016. Health outcomes of exposure to biological and chemical components of inhalable and respirable particulate matter. *Int. J. Environ. Res Public Health* 1, 1–22. <https://doi.org/10.3390/ijerph13060592>.
- Morelli, X., Rieux, C., Cyrys, J., Forsberg, B., Slama, R., 2016. Air pollution, health and social deprivation: a fine-scale risk assessment. *Environ. Res.* 147, 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.030>.
- MSSSI, 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores del estado de salud en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: [Citado el 15 de enero de 2015]. [http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Resumen\\_Indicadores\\_2013.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Resumen_Indicadores_2013.pdf).
- MSSSI, 2017. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2016 [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe\\_Anual\\_SNS\\_2016\\_general.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe_Anual_SNS_2016_general.pdf).
- OECD, 2015. Health at a Glance 2015. OECD Publishing [https://doi.org/10.1787/health\\_glance-2015-en](https://doi.org/10.1787/health_glance-2015-en).
- Ortiz, C., Linares, C., Carmona, R., Díaz, J., 2017. Evaluation of short-term mortality attributable to particulate matter pollution in Spain. *Environ. Pollut.* 224, 541–551. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.02.037>.
- Park, S.K., O'Neill, M.S., Vokonas, P.S., Sparrow, D., Schwartz, J., 2005. Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study. *Environ. Health Perspect.* 113 (3), 304–309. <https://doi.org/10.1289/ehp.7447>.
- Pedersen, M., Giorgis-Allemand, L., Bernard, C., et al., 2013. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *Lancet Respir. Med.* 1 (9), 695–704. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70192-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70192-9).
- Pedersen, M., Stayner, L., Slama, R., et al., 2014. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 64 (3), 494–500. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03545>.
- Querol, X., Viana, M., Moreno, T., Alastuey, A., 2012. *Bases Científico-Técnicas Para Un Plan Nacional de Mejora de La Calidad Del Aire*. Infomres CSIC, Madrid.
- Recio, A., Linares, C., Banegas, J.R., Díaz, J., 2016. Road traffic noise effects on cardiovascular, respiratory, and metabolic health: an integrative model of biological mechanisms. *Environ. Res.* 146, 359–370. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.036>.
- Saez, M., Pérez-Hoyos, S., Tobias, A., Saurina, C., Barceló, M.A., Ballester, F., 1999. Time series methods in epidemiological studies on air pollution. *Rev. Esp. Salud Publica* 73 (2), 133–143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10410597>.
- Samet J., Dominici F., Zeger S., Schwartz J., Dockery D., 2000. The National Morbidity, Mortality and Air Pollution study. Part I: Methods and Methodologic Issues. Part I. Boston: Health Effects Institute, Report No. 94.
- Savitz, D.A., Bobb, J.F., Carr, J.L., et al., 2014. Ambient fine particulate matter, nitrogen dioxide, and term birth weight in New York, New York. *Am. J. Epidemiol.* 179 (4), 457–466. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt268>.
- Sterne, J.A.C., 2009. *Meta-Analysis in Stata: An Updated Collection from the Stata Journal*. Stata Press.
- Stieb, D.M., Chen, L., Eshoul, M., Judek, S., 2012. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 117, 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.05.007>.
- Stieb, D.M., Chen, L., Hystad, P., et al., 2016. A national study of the association between traffic-related air pollution and adverse pregnancy outcomes in Canada, 1999–2008. *Environ. Res.* 148, 513–526. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.04.025>.
- Tobias, A., Díaz, J., Saez, M., Alberdi, J.C., 2001. Use of poisson regression and box-jenkins models to evaluate the short-term effects of environmental noise levels on daily emergency admissions in Madrid, Spain. *Eur. J. Epidemiol.* 17 (8), 765–771. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086095>.
- Tu, J., Tu, W., Tedders, S.H., 2016. Spatial variations in the associations of term birth weight with ambient air pollution in Georgia, USA. *Environ. Int.* 92–93, 146–156. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.04.005>.
- UNICEF, 2004. WHO NY. United Nations Children's Fund and World Health Organization, Low Birthweight: Country, regional and global estimates.
- van den Hooven, E.H., Pierik, F.H., de Kluizenaar, Y., et al., 2012a. Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the generation R study. *Environ. Health Perspect.* 120 (12), 1753–1759. <https://doi.org/10.1289/ehp.1204918>.
- van den Hooven, E.H., Pierik, F.H., de Kluizenaar, Y., Willemsen, S.P., Hofman, A., van Ratingen, S.W., Zandveld, P.Y., Mackenbach, J.P., Steegers, E.A., Miedema, H.M.J.V., 2012b. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study. *Environ. Heal. Perspect.* 120 (1), 150–156. <https://doi.org/10.1289/ehp.1003316>.
- Veras, M.M., Damasceno-Rodrigues, N.R., Caldini, E.G., et al., 2008. Particulate urban air pollution affects the functional morphology of mouse placenta. *Biol. Reprod.* 79 (3), 578–584. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.069591>.
- von Versen-Hoeynck, F.M., Hubel, C.A., Gallaher, M.J., Gammill, H.S., Powers, R.W., 2009. Plasma levels of inflammatory markers neonatal, sialic acid, and C-reactive protein in pregnancy and preeclampsia. *Am. J. Hypertens.* 22 (6), 687–692. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.54>.
- Vinikoor-Imler, L.C., Davis, J.A., Meyer, R.E., Messer, L.C., Luben, T.J., 2014. Associations between prenatal exposure to air pollution, small for gestational age, and term low birthweight in a state-wide birth cohort. *Environ. Res.* 132, 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.03.040>.
- Vrijheid, M., Martinez, D., Manzanares, S., et al., 2011. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 119 (5), 598–606. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002946>.



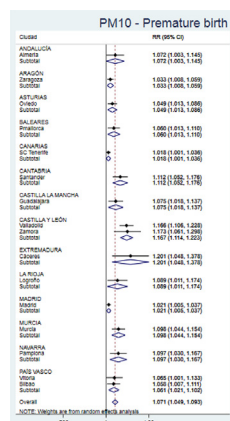


Virginia Arroyo <sup>a,b</sup>, Cristina Linares <sup>a</sup>, Julio Díaz <sup>a,\*</sup>

<sup>b</sup> Autonomous University of Madrid, Spain

## GRAPHICAL ABSTRACT

- There are 15 million premature births (PMB) worldwide.
- The global RR of PMB due to the impact of  $PM_{10}$  was 1.071 (1.049, 1.093).
- The global RR of PMB due to the impact of  $NO_2$  was 1.150 (1.084, 1.220).
- Around 17% of PMBs that occurred in Spain can be attributed to air pollution.



## ABSTRACT

Received 20 November 2018  
Received in revised form 27 December 2018  
Accepted 30 December 2018  
Available online 03 January 2019

**Keywords:**  
Air pollution  
Premature births  
Time series

**Background:** Premature birth (<37 weeks of gestation) is the principal indicator of neonatal death during the first month of life and the second cause of death of children under age five. There are 15 million premature births (PTB) worldwide. Air pollution in cities, primarily the result of urban traffic, greatly impacts PTBs, though there are few studies carried out on this topic at the country level. The objective of this study is to quantify the relative risks (RR) and the population attributable risk (PAR) of concentrations of contaminants on PTBs in Spain, and to analyze the most susceptible trimesters.

**Methods:** For each province average weekly PTBs were calculated (ICD-10: P07.2-P07.3) during the period 2001–2009 as well as weekly average concentrations of PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub>. Estimations were made of RR and PAR using generalized linear models with link Poisson, controlling for the trend, seasonality, the autoregressive nature of the series and the influence of temperature in periods of heat and/or cold waves. A meta-analysis was carried out to estimate RR and PAR at the global level based on the RR obtained for each of the provinces.

**Results:** For all of Spain, the global RR of PTB due to the impact of PM<sub>10</sub> was 1.071 (1.049, 1.093) and 1.150 (1.084, 1.220) for NO<sub>2</sub>, with no detected association for O<sub>3</sub>. Therefore, with decreases of 10 µg/m<sup>3</sup> in the concentrations of PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub>, around 12.5% and 4.5% of PTBs could have been avoided respectively.

**Conclusions:** Around 1.35% of PTBs that occurred in Spain during the study period can be attributed to air pollution. The adoption of structural measures to reduce these air pollutants should result in a decrease in the number of PTBs in Spain.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

\* Corresponding author at: Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, Avda. Monforte de Lemos, 5, Madrid 28029, Spain.  
E-mail address: [ijdz@isciii.es](mailto:ijdz@isciii.es) (I. Díaz).

## 1. Introduction

There are around 15 million PTBs (PTBs) (<37 weeks of gestation) worldwide (Blencowe et al., 2013). The complications related to PTB account for over 15% of deaths in children under age five (Liu et al., 2015), and it is the primary cause of death during the first month of life and the second most common cause of death after pneumonia in children under age five (Katz, 2013). PTB is the primary cause of perinatal morbidity in developed countries (Curran, 2014) with consequences related to developmental delays for both physical and cognitive health (Duncan and Magnuson, 2013), such as potential development of long-term chronic and infectious diseases (Blencowe et al., 2013).

At the global level PTB is a risk factor in >50% of all neonatal deaths (Blencowe et al., 2013), although the number of PTBs has been declining both worldwide and in Europe (WHO, 2018), probably due to improvements in perinatal care and other efforts (WHO, 2015). In countries like Spain, perinatal mortality, which is a sensitive indicator for evaluating quality and coverage of maternal-infant health, has a rate of around 4.6 deaths in 1000 in the year 2014 (MSSSI, 2017). Perinatal mortality, between 2001 and 2014, has declined by 18% in Spain, which is why it is important to intensify the efforts to improve the analysis of risk factors that provoke PTBs, which still have a high prevalence and are even on the rise.

These risks include those related to maternal conditions and behaviors such as increasingly advanced maternal age (MSSSI, 2017), maternal obesity (Forouzanfar et al., 2016; Lakshmanan et al., 2015), arterial hypertension (Forouzanfar et al., 2016; MSSSI, 2017; OECD, 2015), diabetes (Forouzanfar et al., 2016) and an increasing prevalence of toxic substance use (tobacco, alcohol) (Committee Euro-Peristat, 2013; OECD, 2018). Risky clinical practices also influence PTB, such as instrumental delivery (Macfarlane et al., 2016) – there are disparities even within the country (OECD, 2014), and the increased number of multiple births stemming from in-vitro fertility (Delnord et al., 2015; OECD, 2018). Extrinsic risk factors such as air pollution also play a role, which we analyze here.

Air pollution has special relevance not only because it is a direct and important risk factor for PTB (Klepac et al., 2018; Padula et al., 2014; Qian et al., 2016; Sun et al., 2015), but also because it responds to multiple motives that present interdependent relationships with underlying causes and impacts associated with PTB (AEMA, 2015; Lavigne et al., 2016; Rappazzo et al., 2014). Frequently, perception varies by social group and/or geographic region (Chan et al., 2015; Li et al., 2016; Padula et al., 2014).

Therefore, reducing air pollution not only has an effect on health, via the elevated percent of neonatal deaths for which PTB continues to be a risk factor (Arroyo et al., 2016a, 2016b; Blencowe et al., 2013), it is also a cost effective measure to decrease economic costs directly derived from PTBs and related neonatal intensive care (Blencowe et al., 2013). In addition, there are costs related to complex long-term health needs and those related to the loss of productivity and to co-morbidities (Trasande et al., 2016).

For all of these reasons studies such as this one use time series methodologies, which can be key instruments for use in regulatory environmental public health interventions. Time series methods not only avoid the bias that can occur with variation in individual exposure factors and allow for detection of associations that can be established between the exposure factor and the health event (Recio et al., 2016). Time series studies are also low-cost, they require less time to carry out, and they can be complementary to classical cohort and case-control studies.

This study analyzes and quantifies the RR and PAR at the province level that air pollution during a time series of nine years - from 2001 to 2009 - has for PTB at the country level. We also determine the possible gestational windows in which this impact occurs and quantify the number of PTBs that could be avoided by decreasing the concentration of certain air pollutants by 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . There are few studies that analyze the impact of these environmental variables at the country level.

## 2. Material and methods

### 2.1. Variables used

#### 2.1.1. Variable dependent

The number of daily premature births (PTBs) (<37 weeks of gestation; ICD-10: P07.2-P07.3) that were registered in a total of 46 Spanish provinces in the period of nine years from 2001 through 2009. It is important to point out that the administrative division of Spain is by autonomous communities that are formed by a different number of provinces. Each province is formed by different populations, being generally the one of greater extension and population the capital of the province. The province capital is the metropolitan area and surroundings. In this study the particulate case of Madrid, the data correspond to the metropolitan area and not the entire province. In the rest of the province capitals, the data correspond to the whole province, with no data available in this study of three of them: Girona, Huesca and Lugo. These three provinces have a low population, in 2017 the summary of the three population is 249,231, which suppose in the total population of Spain, 46,659,302 population, a per cent less than the 0.53% (INE, 2018).

All of the data were provided by the National Statistics Institute (INE, 2018). A group variable was created based on the daily distribution provided, made up of weekly averages of PTBs.

#### 2.1.2. Independent variables

In the same way as the dependent variable, weekly averages were calculated for  $\text{PM}_{10}$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ),  $\text{NO}_2$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) and  $\text{O}_3$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), based on the average daily values of the concentrations of these pollutants, which were registered at the monitoring stations of each province capital during the period 2001–2009. Series of average weekly concentrations of each contaminant were created, with data provided by the Ministry of Agriculture and Environment (MAGRAMA, n.d).

The same was carried out with data on daily maximum temperature ( $T_{\text{max}}$ ) and minimum daily temperature ( $T_{\text{min}}$ ) that were provided by the State Agency of Meteorology (AEMET, n.d).

**2.1.2.1. Transformation of the variables.** According to prior studies the functional relationship that exists between the pollutants  $\text{PM}_{10}$  (Ortiz et al., 2017) and  $\text{NO}_2$  (Linares et al., 2018), in terms of both mortality and morbidity in all of Spain (Díaz et al., 1999), is linear and without threshold. Therefore the modification of these variables was not necessary.

In contrast, the behavior of tropospheric ozone did require transformation (Díaz et al., 1999, 2018) due to its quadratic, U-shaped form, with the right arm of this U implying effects on health and with variation from one city to the next – as is also the case with the temperature variable (Carmona et al., 2016; Díaz et al., 2015) in the value of the vertex of the parabola. This value was recently calculated for each Spanish province capital ( $\text{O}_{3\text{threshold}}$ ) (Díaz et al., 2018). Finally, based on the average daily concentrations of ozone, a new variable  $\text{O}_{3h}$  was created, defined in the following way:

$$\text{O}_{3h} = 0 \text{ if } \text{O}_3 < \text{O}_{3\text{threshold}}$$

$$\text{O}_{3h} = \text{O}_3 - \text{O}_{3\text{threshold}} \text{ if } \text{O}_3 > \text{O}_{3\text{threshold}}$$

The daily values of  $\text{O}_{3h}$  were averaged weekly, as was also the case for  $\text{PM}_{10}$  and  $\text{NO}_2$ .

#### 2.1.3. Control variables

The analysis controlled for the linear trend of the series, annual and semestral seasonality using the sine and cosine functions for the periods of 52 and 26 weeks, because of the autoregressive nature of the series

and the influence of temperature in periods of heat waves and cold waves.

In order to see the effect of temperature in thermal extremes on PTB, new variables were created based on maximum daily temperature ( $T_{\max}$ ) and minimum daily temperature ( $T_{\min}$ ), obtained in the observatory of each province capital. These new variables were defined as follows:

**2.1.3.1. Effect of heat.** Based on the daily values of  $T_{\max}$  it was determined whether the temperature surpassed the value of the temperature that defines a heat wave in each province ( $T_{\text{threshold}}$ ) (Díaz et al., 2015), defining the heat wave temperature ( $T_{\text{heat}}$ ) in the following way:

$$T_{\text{heat}} = 0 \text{ if } T_{\max} < T_{\text{threshold}}$$

$$T_{\text{heat}} = T_{\max} - T_{\text{threshold}} \text{ if } T_{\max} > T_{\text{threshold}}$$

The daily variable  $T_{\text{heat}}$  created was also averaged weekly.

**2.1.3.2. Effect of cold.** In the same way, for cold the daily variable  $T_{\text{cold}}$  was created based on the temperature that defines a cold wave (Carmona et al., 2016):

$$T_{\text{cold}} = T_{\text{threshold}} - T_{\min} \text{ if } T_{\min} < T_{\text{threshold}}$$

$$T_{\text{cold}} = 0 \text{ if } T_{\min} > T_{\text{threshold}}$$

These daily values of  $T_{\text{cold}}$  were averaged weekly.

#### 2.1.4. Lag variables

In each province capital, for each of the independent variables and in relation to the birth date, a total of 37 lag variables were created. Prior studies showed (Arroyo et al., 2016b) that the effect of the environmental variables on the variable PTB can be both short- and long-term. This permits determining the impacts and other possible associations that could come about throughout a pre-term period of gestation (Howson et al., 2013). This determines the possible windows of susceptibility to PTB during gestation.

#### 2.2. Process of analysis and modelling

The Box-Jenkins methodology (Box et al., 2015) was used to determine the lags at the weekly level for which there was statistical significance between PTB and the independent variable analyzed with later cross correlation functions (CCF) carried out between the pre-whitened series of PTB and the corresponding pre-whitened series of  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{NO}_2$  and  $\text{O}_3$ . In the specific case of the variable temperature, CCF were carried out for the control variables  $T_{\max}$  and  $T_{\min}$ .

This methodology has been used successfully in prior studies carried out in Madrid (Arroyo et al., 2016b; Díaz et al., 2016). The CCF permits determining the lags for which associations with PTB are established, at the weekly level.

Since these lags refer to the week of birth, it is necessary to subtract the value of the lag from the 37 weeks of gestation of a full-term birth (Howson et al., 2013). For example, an association in lag 17 before birth refers to the 20th week of gestation:  $37 - 17 = 20$ th week of gestation.

In the modelling process, these significant variables were introduced in the CCF carried out with PTB and the control variables already described. In the specific case of the control variable temperature, only those variables that were significant in the CCF carried out with PTB were introduced.

Due to the nature of the PTB variable, the over-dispersion and autoregressive Poisson regression model was used (Tobias et al., 2001). Using the backward stepwise regression technique, those explanatory variables that were least significant were gradually eliminated to obtain a final Poisson model with only those variables that were statistically significant ( $p < 0.05$ ). It is important to note that for any of the pollutants, if the total of the data collected without gaps in the respective time series was for less than three years (<156 weeks of duration), the series was not introduced into the Poisson model. Three years is the minimum time period for all time series in order to have stability and be free from spurious data (Saez et al., 1999).

All of the RR of PTBs were calculated for each province for increases of  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in the chemical pollutants  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{NO}_2$  y  $\text{O}_3$ .

Later, the RR obtained in the Poisson regression models were combined using a meta-analysis of random effects that incorporated an estimation of inter-study variability (heterogeneity) in the weighting (Sterne, 2009) to obtain an RR measure (IC 95%) both at the autonomous community level and at the national level.

**Table 1**

Descriptive statistics of premature birth (<37 wk. gest.) by province I: Spain 2001–2009 (total days = 3290; weeks = 470).

Province	Total births	Premature birth (<37 wk. gest.)					
		Total	Prevalence (%)	Mean	SD	Min	Max
A Coruña	21,475	1635	7.6	0.4	0.3	0.0	1.4
Albacete	19,941	1578	7.9	0.4	0.3	0.0	1.4
Alicante	37,334	3316	8.9	0.4	0.3	0.0	1.4
Almería	24,575	2213	9.0	0.6	0.3	0.0	1.7
Ávila	6165	529	8.6	0.1	0.2	0.0	0.7
Badajoz	18,201	1498	8.2	0.4	0.3	0.0	1.6
Barcelona	159,488	11,058	6.9	2.8	0.8	0.7	5.6
Bilbao	32,097	2410	7.5	0.6	0.3	0.0	1.9
Burgos	18,180	1135	6.2	0.3	0.2	0.0	1.1
Cáceres	10,529	733	7.0	0.2	0.2	0.0	0.9
Cádiz	11,958	871	7.3	0.2	0.2	0.0	1.0
Castellón	20,869	1623	7.8	0.4	0.3	0.0	1.9
Ciudad Real	8394	696	8.3	0.2	0.2	0.0	1.0
Córdoba	39,145	2525	6.5	0.6	0.4	0.0	2.0
Cuenca	5854	380	6.5	0.1	0.1	0.0	0.6
Granada	26,642	2144	8.0	0.5	0.3	0.0	1.7
Guadalajara	9302	705	7.6	0.2	0.2	0.0	0.9
Huelva	18,884	1709	9.0	0.4	0.3	0.0	1.4
Jaén	14,403	958	6.7	0.2	0.2	0.0	1.0
Las Palmas	40,431	3587	8.9	0.9	0.4	0.0	2.4
León	11,556	997	8.6	0.3	0.2	0.0	1.0
Lleida	16,498	1360	8.2	0.3	0.3	0.0	1.3
Logroño	16,423	1226	7.5	0.3	0.3	0.0	1.6
Madrid	359,835	28,852	8.0	7.3	1.4	3.1	11.6
Málaga	68,945	6401	9.3	1.6	0.6	0.3	3.6
Murcia	56,743	5313	9.4	1.4	0.5	0.3	3.4
Ourense	9455	695	7.4	0.2	0.2	0.0	1.0
Oviedo	19,171	1610	8.4	0.4	0.3	0.0	1.4
Pamplona	22,678	1609	7.1	0.4	0.3	0.0	1.6
P.Mallorca	46,744	3689	7.9	0.9	0.4	0.0	2.3
Pontevedra	8544	670	7.8	0.2	0.2	0.0	0.9
Salamanca	14,380	967	6.7	0.2	0.2	0.0	1.4
Santander	16,427	1187	7.2	0.3	0.2	0.0	1.0
S.C.Tenerife	22,260	2168	9.7	0.6	0.3	0.0	1.6
Segovia	5405	360	6.7	0.1	0.1	0.0	0.6
Sevilla	85,590	7452	8.7	1.9	0.6	0.3	4.1
Soria	4303	346	8.0	0.1	0.1	0.0	0.7
S.Sebastián	16,932	1171	6.9	0.3	0.2	0.0	1.3
Tarragona	17,539	1340	7.6	0.3	0.2	0.0	1.4
Teruel	3812	261	6.8	0.1	0.1	0.0	0.6
Toledo	9740	808	8.3	0.2	0.2	0.0	0.9
Valencia	88,907	7391	8.3	1.9	0.6	0.3	3.9
Valladolid	28,603	2451	8.6	0.6	0.3	0.0	1.7
Vitoria	23,778	1533	6.4	0.4	0.3	0.0	1.6
Zamora	5752	402	7.0	0.1	0.1	0.0	0.9
Zaragoza	71,104	6160	8.7	1.6	0.6	0.1	4.0

### 2.3. Determination of the impact on PTB attributable to chemical pollutants

Based on the RR calculations, the attributable proportion risk (APR) was calculated for each province, by applying the formula:  $APR = [(RR - 1) / RR] \times 100$  (Coste and Spira, 1991). The APR was the percent of births with PTB for each increase of  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in the concentration of the chemical pollutant in question.

Finally, based on the APR and following the methodology used in prior studies (Díaz et al., 2018; Linares et al., 2018; Ortiz et al., 2017), we calculated the cases of PTB attributable to each pollutant for increases of  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

The programs SPSS Statistics v.22 (IBM Company) and STATA/SE 14.1 (StataCorp LP) were used to carry out the statistical analysis.

## 3. Results

Despite not having available data for the provinces of Girona, Huesca and Lugo, Table 1 shows the results of the descriptive analysis of the dependent variable PTB (PTB) for a total of 46 province, with study period from January 1, 0221 to December 31, 2011 (470 weeks in duration).

The data corresponding to the descriptive analysis of the independent variables, which are the variables of pollution due to  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{NO}_2$

and  $\text{O}_3$ , are shown in Table 2, for the same period of nine years (470 weeks) in these 46 province capitals. It is important to note that in cases with insufficient data to form a time series without gaps of adequate length, the column corresponding with each pollutant is blank and not accounted for in the analysis. This occurred with the pollutants  $\text{PM}_{10}$  and  $\text{NO}_2$ . The most elevated values occurred in the case of  $\text{PM}_{10}$  in the province of S.C.Tenerife, in the case of  $\text{NO}_2$  in the province of Madrid and in the case of  $\text{O}_3$  in Caceres.

The correlation coefficients between  $\text{PM}_{10}$  and  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{10}$  and  $\text{O}_3$ , and  $\text{NO}_2$  and  $\text{O}_3$  are presented in Table 3. There is a high positive correlation between primary pollutants  $\text{PM}_{10}$  and  $\text{NO}_2$ , and the negative coefficients with respect to secondary pollutant  $\text{O}_3$ .

Table 4 shows the results of the possible windows of susceptibility that exist throughout the gestational period for each province, according to whether the final Poisson models established a statistically significant ( $p < 0.05$ ) association between the variable PTB and the concentrations of the different independent variables. This information is presented at the trimester level, by lag, by week and month of gestation.

Although the cross correlation functions (CCF) were significant in Ciudad Real (99 weeks), Orense (105 weeks) and Pontevedra (103 weeks) for the variable  $\text{NO}_2$  and in Badajoz (157 weeks) for the

**Table 2**  
Descriptive statistics of  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{NO}_2$  and  $\text{O}_3$  levels ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), by city: Spain 2001–2009. Only shows province capital with valid values for any pollutants.

Province capital	$\text{PM}_{10}$					$\text{NO}_2$					$\text{O}_3$				
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max
A Coruña	105	33.5	11.1	17.1	79.9						239	44.1	17.0	4.6	80.3
Albacete	465	46.1	15.2	14.9	113.3	468	15.8	7.4	3.6	61.6	470	87.6	26.9	19.3	153.7
Alicante						459	34.7	12.4	9.5	68.2	467	73.0	17.7	26.7	107.9
Almería	209	40.9	11.5	17.9	94.4	470	40.1	10.3	5.0	66.5	470	73.9	17.4	27.6	112.1
Ávila						411	37.2	12.7	5.8	116.7	414	71.9	26.8	10.9	142.6
Badajoz	416	18.3	8.5	4.6	53.4	407	11.4	6.2	2.2	40.9	157	89.1	21.1	41.1	143.4
Barcelona						470	43.5	14.3	13.2	90.6	470	42.6	19.6	2.1	99.9
Bilbao	301	34.4	12.2	8.0	99.9	470	37.3	10.3	13.2	65.7	470	55.0	19.5	5.6	115.3
Burgos	470	29.5	9.9	3.5	70.8	470	31.4	10.9	5.3	89.0	469	74.0	23.9	16.6	150.8
Cáceres	413	18.9	7.2	5.8	45.2	410	12.0	6.3	2.0	42.0	414	89.6	29.3	26.1	175.6
Cádiz											457	82.0	17.5	34.6	130.9
Castellón						470	20.7	7.1	6.7	49.2	470	75.4	20.7	25.9	121.0
Ciudad Real						99	12.9	6.6	4.4	33.0	105	84.3	21.1	42.0	135.0
Córdoba	470	46.5	18.3	12.4	122.3	467	34.2	12.7	11.6	69.4	470	76.5	30.0	16.1	138.4
Cuenca	105	30.8	11.6	9.1	66.9	102	21.8	7.5	8.8	47.0	104	73.7	25.4	21.6	126.6
Granada	470	41.9	15.6	13.7	123.6	469	44.3	13.5	17.2	95.3	470	73.3	28.6	17.7	133.1
Guadalajara	470	29.5	12.3	8.0	98.2	467	28.1	11.7	2.0	77.9	470	84.3	32.5	7.7	163.3
Huelva	470	32.4	10.9	12.9	93.6	470	19.5	5.7	7.0	40.5	470	80.5	23.1	20.4	134.6
Jaén	347	40.1	15.7	10.9	105.2	348	29.7	11.6	11.1	90.2	348	86.4	26.6	15.7	138.0
Las Palmas	313	28.6	8.4	8.4	73.6	428	42.9	14.6	3.6	87.2	417	56.7	16.4	21.7	110.4
León	466	38.0	13.1	10.6	84.2	466	35.1	14.2	9.1	79.1	466	52.6	24.9	7.0	126.3
Lleida						454	26.4	10.9	2.5	84.6	465	64.7	29.5	3.0	137.1
Logroño	442	30.2	12.4	8.3	88.4	105	15.3	7.8	3.4	38.5	442	71.1	25.7	14.6	142.4
Madrid	470	32.5	10.9	11.1	69.4	470	59.4	12.5	30.1	107.2	470	35.7	16.2	5.4	75.0
Málaga	469	31.4	13.4	7.3	112.7	470	34.9	12.1	5.5	71.5	470	78.3	19.9	21.5	124.0
Murcia	156	29.4	10.2	13.8	74.6	154	36.0	13.5	6.7	69.7	157	77.2	28.6	18.3	133.9
Ourense	105	21.8	11.2	8.1	65.0	105	35.7	12.5	18.4	88.6	103	52.8	22.6	9.0	99.7
Oviedo	418	48.2	20.0	16.3	122.3	470	45.3	11.8	16.6	82.3	470	60.8	19.2	17.0	114.4
Pamplona	468	32.6	10.7	10.9	84.7	465	28.0	12.2	3.0	72.4	470	65.8	23.0	10.9	130.7
P.Mallorca	313	28.6	8.4	8.4	73.6	428	42.9	14.6	3.6	87.2	417	56.7	16.4	21.7	110.4
Pontevedra						103	26.5	9.0	2.9	47.6	209	52.5	19.6	12.1	100.0
Salamanca	470	29.6	12.3	11.3	78.9	470	25.0	8.8	3.0	59.3	470	71.7	26.0	9.0	135.7
Santander	470	32.5	9.3	13.3	70.3	470	39.9	10.7	11.2	88.2	470	59.4	21.8	4.7	123.3
S.C.Tenerife	313	56.8	33.7	24.3	376.0	470	25.5	12.3	6.2	82.8	470	69.8	16.2	33.3	119.3
Segovia	412	36.6	21.0	5.6	105.9	413	46.5	13.6	16.1	112.0	413	67.6	24.7	16.1	140.6
Sevilla	470	40.9	13.7	14.0	95.1	470	46.2	13.0	21.1	114.5	470	58.8	22.0	14.7	114.7
Soria	378	29.5	10.7	3.7	77.2	379	28.7	9.6	3.4	58.4	377	65.9	22.1	5.7	120.0
S.Sebastián	462	29.7	10.5	7.5	75.3	470	38.7	9.5	16.7	72.8	470	47.3	17.3	6.9	98.0
Tarragona						470	24.3	7.5	4.1	53.4	314	75.5	23.7	26.5	121.6
Teruel											440	84.0	23.7	24.3	147.3
Toledo	440	39.9	15.0	8.0	106.7	453	26.6	9.9	2.9	88.1	456	83.3	31.5	13.7	154.9
Valencia	332	30.6	10.4	10.0	65.8	470	53.7	15.8	9.1	106.0	470	46.4	17.3	8.7	92.3
Valladolid	470	15.8	7.5	3.6	59.3	470	36.9	9.8	7.9	68.5	470	65.8	27.7	6.3	146.4
Vitoria	460	27.1	11.5	8.0	74.9	470	34.4	9.9	13.1	74.8	470	61.3	19.3	7.6	124.4
Zamora	409	30.0	9.2	13.0	62.2	409	43.5	11.8	18.2	96.2	410	64.0	23.4	13.1	127.7
Zaragoza	470	38.5	15.7	4.4	90.0	470	45.4	13.1	17.0	79.7	470	40.7	22.5	2.4	108.6



variable O<sub>3</sub>, in the end these series were not included in the final Poisson models because they were of insufficient duration (Saez et al., 1999).

A statistically significant association was established for prematurity and PM<sub>10</sub> in 16 province, five in the first trimester, four in the second, and eight in the third. In the case of NO<sub>2</sub>, of the 10 province for which a relationship was established, six were for the first trimester, four for the second, and four were for the third. There was no relationship established between ozone and PTB in the 46 province analyzed.

Figs. 1 and 2 of the meta-analysis present global RR for PTB for increases of 10 µg/m<sup>3</sup>, with 1.071 (1.049, 1.093) in the case of PM<sub>10</sub> (Fig. 1), and 1.150 (1.084, 1.220) in the case of NO<sub>2</sub> (Fig. 2). These figures show the results of the RR structured by province and Autonomous Community, for those province in which the Poisson models were significant, both for PM<sub>10</sub> (Fig. 1) and for NO<sub>2</sub> (Fig. 2).

Finally, the values of the population attributable risk (PAR) for PTB due to increases of 10 µg/m<sup>3</sup> in the concentration of both pollutants, PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub>, are shown in Table 5, which only includes those provinces whose relative risks (RR) were statistically significant. In the nine-year study period for the whole of Spain, the number of PTBs attributable to PM<sub>10</sub> was 15,860 (IC 95%: 3240, 27,734) which corresponds to a PAR of 6.63% (IC 95%: 4.67, 8.51). For NO<sub>2</sub> the PAR was 13.04% (IC 95%: 7.75, 18.03), which corresponds to a total of 5731 (IC 95%: 436, 10,681) cases of PTB.

In the case of O<sub>3</sub> as there was no established statistically significant relationship between O<sub>3</sub> and PTB, it was possible to establish the PAR.

## 4. Discussion

The prevalence of premature births (PTBs) for the nine years of the study was 8.0% (Table 1). This lower prevalence, with respect to the 11.1% estimated worldwide prevalence in 2010 (Blencowe et al., 2013), is due in large part to the higher quality of care offered in Spain in terms of perinatal and postnatal care (MSSSI, 2017).

In looking at the prevalences of different provinces (Table 1) S.C.Tenerife stands out with 9.7% of PTBs, as does Murcia with 9.4%. Both provinces happen to have a higher average concentration of air pollutants. The average value of PM<sub>10</sub> in S.C.Tenerife (Table 2) is the highest of all of the province capitals, and mother's average age is, respectively, the third and fourth youngest at the country level (MSSSI, 2017), after Ceuta and Melilla, province capitals for which there were insufficient data.

Table 1 also shows a North-South division in the variation of the average values of PTBs among communities. This same variation is seen in terms of poverty, socioeconomic inequality (Llano Ortiz, 2017), and middle to early age of maternity (MSSSI, 2017). There are higher values of PTB in the provinces of the South with a lower socioeconomic level and younger maternal age. This fact is aggravated by the high concentrations of air pollution to which they have been exposed (Table 2) and the relationship to socioeconomic level (Chan et al., 2015; Li et al., 2016; Padula et al., 2014).

Even though in the current study there was no statistical significance between PTB and O<sub>3</sub> (Table 4), the correlation coefficients between this pollutant and the primary pollutants PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> (Table 3) were as expected: negative coefficients because O<sub>3</sub> is a secondary pollutant that requires oxides of nitrogen (NO<sub>x</sub>) and volatile organic compounds (COV) for its formation (Díaz et al., 2017).

In contrast, the significant and positive coefficients that were established between PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> (Table 3), occur because both share a common origin, road traffic (Querol et al., 2012), that is the primary source of urban air pollution. The highest values were in Madrid and Vitoria, both provinces in which there are a great number of urban traffic monitors (Melorose et al., 2015). These provinces could also be affected because of their location in the North and central parts of the country, subject to two characteristics of this area: Saharan

dust (Díaz et al., 2017) and the advections of biomass combustion (Linares et al., 2017).

### 4.1. PM<sub>10</sub>

#### 4.1.1. Possible biological mechanism

It is of the particulate matter (PM) of the pollutant that has most evidence regarding the possible mechanism of biological action in terms of PTB. It is known that these particles enter principally via respiratory pathways, with an inflammation of tissues due to oxidative stress generated by the chemical and metal compounds that the particles transport (Li et al., 2008). Particulate matter can also cross the alveolar wall, arrive in the bloodstream and produce this same situation of oxidative stress with the well-documented pro-inflammatory (Møller et al., 2014) and pro-thrombotic (Martinelli et al., 2012, 2013) effects. This pro-thrombotic situation can give way to a decrease in utero placental circulation and maternal hypertension (Babisch and van Kamp, 2009). Hypertensive problems are the risk factors known to cause PTB (Goldenberg et al., 2008), and this mechanism is consistent with the effect throughout pregnancy that PM have had in the present study (Table 4). In the same way, it is known that PM is implicated in the

**Table 3**

Correlation coefficients between NO<sub>2</sub> and PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and O<sub>3</sub> and PM<sub>10</sub> and O<sub>3</sub> concentrations during 2001–2009. The name of the province capital appears in the table.

Province capital	Correlation coefficient PM <sub>10</sub> and NO <sub>2</sub>	Correlation coefficient PM <sub>10</sub> and O <sub>3</sub>	Correlation coefficient NO <sub>2</sub> and O <sub>3</sub>
A Coruña	—	−0.1717	—
Albacete	0.0259	0.3793**	−0.3763**
Alicante	—	—	−0.2038**
Almería	0.1019	0.1395*	−0.2946**
Ávila	—	—	−0.1119*
Badajoz	0.1468**	0.1312	−0.3427**
Barcelona	—	—	−0.1725**
Bilbao	0.2831**	−0.0907	−0.4111**
Burgos	0.4901**	0.2644**	−0.2779**
Cáceres	−0.0105	0.1366**	−0.2368**
Castellón	—	—	−0.3339**
Ciudad Real	—	—	−0.5527**
Córdoba	0.4576**	0.1223*	−0.5171**
Cuenca	0.5294**	−0.0575	−0.5479**
Granada	0.3586**	−0.1407**	−0.5515**
Guadalajara	0.4214**	0.0324	−0.4797**
Huelva	0.2658**	0.1812**	−0.4021**
Jaén	0.4215**	−0.0399	−0.6171**
Las Palmas	0.3992**	−0.0460	−0.3343**
León	0.3148**	−0.4078**	−0.0772
Lleida	—	—	−0.3232**
Logroño	0.1261	0.0867	−0.4567**
Madrid	0.6502**	−0.1309**	−0.5973**
Málaga	0.1507**	0.0672	−0.4335**
Murcia	0.2793**	−0.0856	−0.6325**
Ourense	0.3540**	−0.5710**	−0.3236**
Oviedo	0.4836**	−0.0829	−0.4962**
Pamplona	0.3479**	−0.0537	−0.4778**
P.Mallorca	0.3992**	−0.0460	−0.3343**
Salamanca	0.1364**	−0.0273	−0.3800**
Santander	0.2993**	0.0033	−0.0643
S.C.Tenerife	0.2218**	−0.2197**	−0.1115*
Segovia	0.3161**	0.0626	−0.4097**
Sevilla	0.3167**	0.1111*	−0.4208**
S.Sebastián	0.4083**	−0.0451	−0.4594**
Soria	0.3197**	0.1352**	0.0563
Tarragona	—	—	−0.3663**
Toledo	0.2345**	0.1505**	−0.4432**
Valencia	0.3843**	−0.1158*	−0.3819**
Valladolid	0.2847**	−0.1718**	−0.3350**
Vitoria	0.6313**	−0.0829	−0.5108**
Zamora	0.2342**	0.0515	−0.3659**
Zaragoza	0.0018	0.1707**	−0.4325**

\* or \*\* means statistically significant.

processes of uterine inflammation (Nachman et al., 2016) that also provoke PTB.

Reactive C protein is among the most well-known inflammatory factors and is increased by the action of PM (Lee et al., 2011). This is also the case in hypertensive problems such as preeclampsia (Tjoa et al., 2003), which is also one of the primary health issues that predicts PTB (Redman et al., 1999). Preeclampsia presents after the 20th week of gestation, similar to what is seen here (Table 4), in which the impact seen in the 20th week occurs in the four provinces with statistically significant relationships between PM<sub>10</sub> and PTB in the third trimester.

The variations, which are generally increases, in the plasma levels of other cytokines are equally relevant intermediate biological markers for the inflammatory effect unleashed by PM and for the relationship between PM and PTB (Ferguson et al., 2014). Because there are polypeptides, they have a central role in cell signaling and tissue remodeling (Nathan and Sporn, 1991). Alterations are seen in the third trimester of gestation due to exposure to PM<sub>10</sub> (Latzin et al., 2011), also the trimester of impact in the study (Table 4).

Finally, oxidative stress can lead to epigenetic damage in the placenta, as the organ that tries to adapt to external agents (Sood et al., 2006). Among other things, there is an alteration of the concentration of mitochondrial DNA and possible adverse effects on birth (Gemma et al., 2006). Other oxidative products at the mitochondrial level have been shown to increase due to the impact of PM<sub>10</sub> throughout pregnancy (Grevendonk et al., 2016). This prolonged impact is also seen for PM<sub>10</sub> in the present study (Table 4).

#### 4.1.2. Effects found

Similar to the results of multitude of systematic reviews (Klepac et al., 2018; Lamichhane et al., 2015) this study shows the effect of PM<sub>10</sub> throughout pregnancy (Table 4), with special relevance in the second (Padula et al., 2014; Qian et al., 2016) and third trimesters (Padula et al., 2014; Stieb et al., 2012), specifically the last two months (Table 4). This has also been shown to be the case in China (Zhao et al., 2015). By maintaining collinearity with PM<sub>2.5</sub> – which also agrees with the study in that it has an impact on PTB throughout pregnancy (Sun et al.,

2015), including in the second trimester in Madrid (Arroyo et al., 2016b) and the third trimester of gestation (day of birth) (Arroyo et al., 2016a) – it emphasizes that the mechanism of biological action relates to oxidative stress, which produces inflammation and promotes PTB. Due to the action of PM<sub>2.5</sub>, there are potential increases in oxidative compounds on the day of birth (Lavigne et al., 2018), third trimester, as shown in this study (Table 4). There are even differences in the impact according to the source of emission (Laurent et al., 2016).

It is also important to see the effect in the first trimester (Table 4), which has also been shown in studies in the UK adjusted for socioeconomic variables (Hannam et al., 2014) and in studies in the USA. In these studies, there was an increase in the probability of gestational hypertension and of PTB of 5–8% (Lee et al., 2013). In other studies, the impact was associated with the fourth week of gestation (Rappazzo et al., 2014), which is a week that is close to the moment of implantation and formation of the placenta (Moore et al., 2013). If these processes are altered, they can provoke PTB. In this last study (Rappazzo et al., 2014) there was also an impact in the two weeks prior to birth and the week before birth, as in the current study.

#### 4.2. NO<sub>2</sub>

##### 4.2.1. Possible biological mechanism

Despite being less commonly known than PM, it is thought that NO<sub>2</sub> acts in a way that is similar in relation to PTB. It is known that both pollutants can produce congenital damage (Vrijheid et al., 2011). This damage can promote PTB and – similar to in the current study – principally occurs due to impacts in the first trimester, which is the trimester that is most susceptible to congenital damage (Moore et al., 2013).

Another of the principal pathologies that is predictive of PTB is preeclampsia (Redman et al., 1999), with alterations in the levels of two principal angiogenic markers (Zhu et al., 2016) in the second trimester of gestation (van den Hooven et al., 2012a) due to elevated concentrations of NO<sub>2</sub> and PM<sub>10</sub>. This also concurs with the study presented here (Table 4).

**Table 4**

Lags (number of weeks) in which statically significant associations were established between PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> concentration and prematurity in Spain (2001–2009). The name of the province appears in the table \* means no effect.

Province	First trimester			Second trimester			Third trimester		
	Lags with association	Wk. gest. <sup>a</sup>	Month gest.	Lags with association	Wk. gest. <sup>a</sup>	Month gest.	Lags with association	Wk. gest. <sup>a</sup>	Month gest.
Almería	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 6)	31	8
Badajoz	NO <sub>2</sub> (lag 25)	12	3	*	*	*	*	*	*
Bilbao	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 7)	30	8
Burgos	NO <sub>2</sub> (lag 32)	5	2	NO <sub>2</sub> (lag 17)	20	5	NO <sub>2</sub> (lag 1)	36	9
	*	*	*	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 8)	29	8
Cáceres	PM <sub>10</sub> (lag 30)	7	2	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 9)	28	8
Castellón	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 23)	14	4	*	*	*
Guadalajara	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 7)	30	8
Lleida	NO <sub>2</sub> (lag 25)	12	3	*	*	*	*	*	*
Logroño	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 18)	19	6	*	*	*
Madrid	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 9)	28	8
Murcia	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 5)	32	8
Oviedo	PM <sub>10</sub> (lag 25)	12	3	*	*	*	*	*	*
Pamplona	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 17)	20	5	*	*	*
P.Mallorca	NO <sub>2</sub> (lag 36)	1	1	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 3)	34	9
	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 0)	37	9
Santander	PM <sub>10</sub> (lag 34)	3	1	*	*	*	*	*	*
S.C.Tenerife	PM <sub>10</sub> (lag 25)	12	3	*	*	*	*	*	*
Sevilla	NO <sub>2</sub> (lag 29)	8	2	*	*	*	*	*	*
Soria	*	*	*	NO <sub>2</sub> (lag 17)	20	5	*	*	*
Tarragona	NO <sub>2</sub> (lag 37)	0	1	*	*	*	*	*	*
Valladolid	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 2)	35	9
	*	*	*	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 5)	32	8
Vitoria	PM <sub>10</sub> (lag 33)	4	1	NO <sub>2</sub> (lag 19)	18	5	*	*	*
Zamora	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 14)	23	6	*	*	*
Zaragoza	*	*	*	PM <sub>10</sub> (lag 16)	21	6	*	*	*

<sup>a</sup> 37 weeks of gestation (i.e., duration of a full-term pregnancy) less the numerical value of the corresponding lag.

Finally, umbilical cord samples have shown alterations in immune cells throughout pregnancy (Baiz et al., 2011) with a greater association with NO<sub>2</sub> in the second trimester, similar to the results obtained in this study (Table 4). With respect to the impact on immunity, it is important to note that not only can the immune competency of descendants be altered (Smith et al., 2008), there is also thought to be a possible affectation in the mother, making her more susceptible to infections that are a risk factor for PTB.

#### 4.2.2. Effects found

In terms of the impact of NO<sub>2</sub> on PTB found in this study (Table 4), similar impacts have been documented in studies carried out in Canada, with increases in risk of PTB of 8.5 (IC 95%: 5.5, 10.3) (Lavigne et al., 2016), and in the United States where the study adjusted for different variables (Padula et al., 2014). The U.S. study (Padula et al., 2014) found an important impact in the second trimester of gestation – around week 20 as in the present study (Table 4) – which is the trimester related to potential development of hypertension and preeclampsia, both of which are determinants of PTB (Redman et al., 1999). It is also important to note that for the municipality of Madrid, although there was no impact found for NO<sub>2</sub> and PTB in similar studies (Arroyo et al., 2016b), an effect was found related to late foetal death, which is very much related to PTB (Blencowe et al., 2013). In Spain the INMA cohort (Estarlich et al., 2016) was able to establish a relationship between PTB and NO<sub>2</sub> inside homes, throughout pregnancy and in the third trimester, as is the case in the current study (Table 4).

The impact found in the first trimester (Table 4) was also seen in China (Qian et al., 2016), and the first trimester is crucial in terms of congenital defects (Moore et al., 2013) and PTB.

#### 4.3. O<sub>3</sub>

##### 4.3.1. Possible biological mechanism and effects found

No impact was established in the present study between O<sub>3</sub> and PTB (Table 4), probably due to the fact that O<sub>3</sub> was measured in urban stations when in reality it is a secondary pollutant that is characteristic of outlying city areas. However, the literature shows a relationship between O<sub>3</sub> and hypertension disorders that can lead to PTB (Hu et al., 2017). Other studies show that it can lead to diminished arterial caliber (Park et al., 2005) and an increase in resistance of the umbilical vessels (Carvalho et al., 2016).

Thus, its impact has been equally documented throughout pregnancy in studies adjusted by maternal comorbidities (Lavigne et al., 2016) and/or socioeconomic level (Laurent et al., 2016), in the first trimester in studies in the USA (Lee et al., 2013) and Spain (municipality of Madrid) (Arroyo et al., 2016b), and in the third trimester in studies carried out in China (Qian et al., 2016) and Spain (municipality of Madrid) (Arroyo et al., 2016a).

#### 4.4. Meta-analysis and population attributable risk

At the country level, the impact on PTB (Figs. 1 and 2) shows greater global RR for the pollutant NO<sub>2</sub> than for PM<sub>10</sub>. Similar risks have been found in prior studies, both for NO<sub>2</sub> (OR: IC 95% (1.17 (1.08, 1.27))) throughout pregnancy (Li, 2016–50), and for PM<sub>10</sub> in the last two months of gestation (OR: IC 95% (1.07 (1.02, 1.13))) (Zhao et al., 2015). This difference in risk is maintained even in studies that adjusted PTB by different maternal comorbidities (Lavigne et al., 2016). All evidence indicates that in the case of PTB, NO<sub>2</sub> acts as a much more irritating pollutant than PM<sub>10</sub> in key windows of susceptibility for later PTB. Due to high levels of exposure to PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub> throughout pregnancy, there is a greater long-term risk of increase in reactive C protein (van den Hooven et al., 2012b) – a principal factor of inflammation that implies PTB – related to higher levels of NO<sub>2</sub> than of PM<sub>10</sub>.

The fact that Burgos, Soria and Caceres have presented high RR levels for NO<sub>2</sub> (Fig. 2), can be explained by the collinearity that exists between

PM<sub>10</sub> and NO<sub>2</sub>. Because they have road traffic as a common origin (Querol et al., 2012), it could be that part of the risk due to PM<sub>10</sub> is being attributed to NO<sub>2</sub>.

Finally, for the whole of Spain, the PAR for NO<sub>2</sub> (RAP: 13.04% (IC 95%: 7.75, 18.03)) was greater than for PM<sub>10</sub> (RAP: 6.63% (IC 95%: 4.67, 8.51)) (Table 5), although these differences are not statistically significant. On the other hand, despite having established this greater global PAR for NO<sub>2</sub> and despite that its average concentrations are higher compared to PM<sub>10</sub> (Table 2), there have been a greater number of PTB associated with PM<sub>10</sub> than with NO<sub>2</sub>. This is due to the higher risks of provinces such as Madrid and Zaragoza, and because the number of provinces with PM<sub>10</sub> is greater than the number with NO<sub>2</sub> (Table 5). The high collinearity between both pollutants (Querol et al., 2012) also indicates that it is the road traffic that is the principal cause of PTB due to air pollution in Spain.

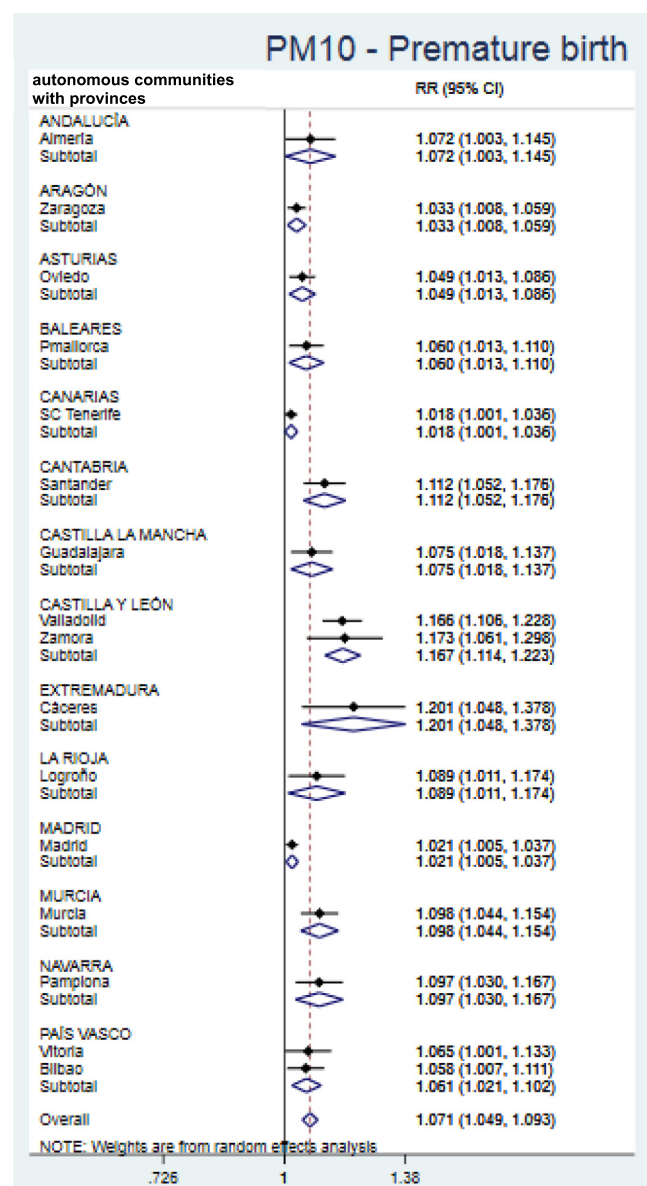
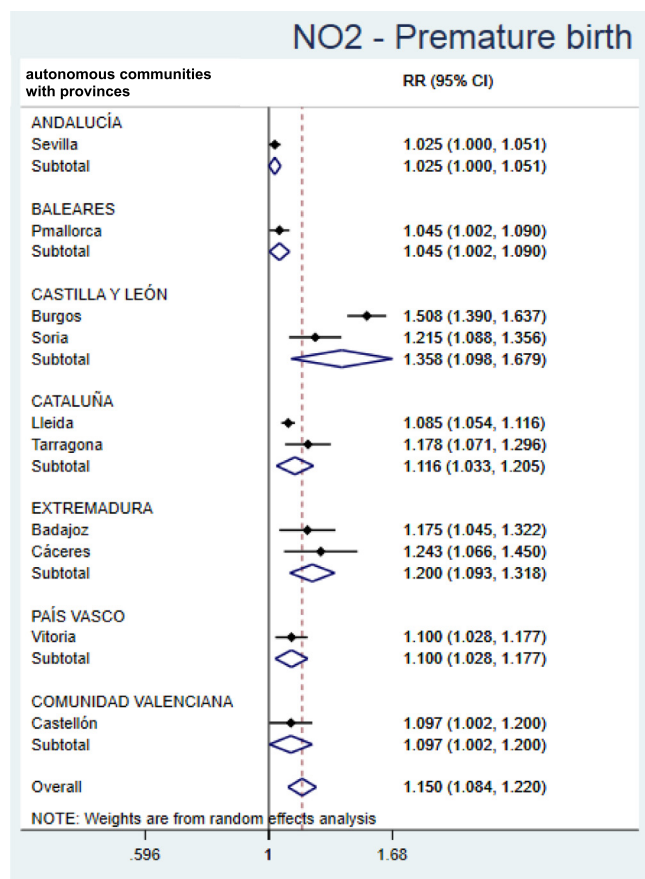


Fig. 1. Relative risks (RR) calculated for increases of 10 µg/m<sup>3</sup> in PM<sub>10</sub> levels due to premature birth. Only shows provinces with valid statistically significant associations ( $p < 0.05$ ). The name of the province appears in the table.



**Fig. 2.** Relative risks (RR) calculated for increases of  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in  $\text{NO}_2$  levels due to premature birth. Only shows provinces with valid statically significant associations ( $p < 0.05$ ). The name of the province appears in the table.

#### 4.5. Weaknesses and strengths

The principal limitation of this study is that the data on PTB included do not differentiate between spontaneous pre-term birth and that caused by medical practices, which can also be causes of PTB (Malley et al., 2017). Risk of these medical practices also rises due to exposure to higher concentrations of air pollutants (Zhao et al., 2015).

With respect to the data on pollutants, the fact that measurements were taken at urban stations could have resulted in underestimating the effect of the pollutants (Dibben and Clemens, 2015). An additional limitation is that some province capitals did not have sufficient data for which to compile a reliable series (Table 2) and therefore could not be modeled. This characteristic is also the primary strength of the study: the series used were assured to be stable and reliable (Saez et al., 1999).

Finally, the fact that the time series methodology was used was another strength of the study. This methodology can be complementary to cohort and case-control studies and is also cost-efficient. This is even more so when we take into account the cost attributed to the number of PTB. In the present study  $\text{PM}_{10}$  alone supposed a cost of 5.09 billion dollars in the USA, 760 million of which were spent on medical care (Trasande et al., 2016). The fraction attributable to cases of urban regions is even greater (Trasande et al., 2016).

## 5. Conclusions

This study has shown the urgent need for structural public health measures to address levels of air pollution in cities. This is in addition to the need to mitigate a series of risk factors that also contribute to PTB (Zhao et al., 2015). The coherence between biological mechanisms known for the principal urban air pollutants and the results obtained in prior studies suggests a very high impact on health for the 9 years of this study, with 5731 cases attributable to  $\text{NO}_2$  and 15,860 to  $\text{PM}_{10}$ . This implies significant economic cost (Trasande et al., 2016) that could be avoided by taking proper actions.

**Table 5**  
Population attributable risk (PAR) calculated for increases of  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{10}$  and  $\text{NO}_2$  and their attributable premature birth, by province and for Spain as a whole: 2001–2009. The name of the province appears in the table.

Province	$\text{PM}_{10}$ - RAP (CI 95%)			$\text{PM}_{10}$ - attributable premature birth (CI 95%)			$\text{NO}_2$ - RAP (CI 95%)			$\text{NO}_2$ - attributable premature birth (CI 95%)		
Almería	6.68	(0.34	12.63)	364	(74	636)	*			*		
Badajoz	*			*			14.91	(4.29	24.36)	116	(9	216)
Bilbao	5.50	(0.73	10.03)	487	(100	852)	*			*		
Burgos	*			*			33.70	(28.06	38.91)	282	(21	525)
Cáceres	16.76	(4.54	27.41)	102	(21	178)	19.57	(6.20	31.04)	62	(5	115)
Castellón	*			*			8.83	(0.24	16.68)	278	(21	518)
Guadalajara	7.02	(1.73	12.02)	171	(35	299)	*			*		
Lleida	*			*			10.08	(4.28	15.52)	277	(21	517)
Logroño	8.21	(1.07	14.83)	299	(61	522)	*			*		
Madrid	2.04	(0.49	3.56)	8287	(1693	14,491)	*			*		
Murcia	8.90	(4.26	13.32)	409	(84	714)	*			*		
Oviedo	4.63	(1.27	7.89)	612	(125	1070)	*			*		
Pamplona	8.82	(2.93	14.35)	471	(96	824)	*			*		
P.Mallorca	5.67	(1.25	9.88)	626	(128	1095)	7.80	(5.12	10.40)	1153	(88	2149)
Santander	10.10	(4.97	14.96)	337	(69	590)	*			*		
S.C.Tenerife	1.79	(0.11	3.44)	772	(158	1350)	*			*		
Sevilla	*			*			2.47	(0.02	4.85)	2817	(215	5250)
Soria	*			*			17.67	(8.10	26.24)	72	(5	134)
Tarragona	*			*			15.13	(6.63	22.85)	253	(19	471)
Valladolid	14.21	(9.60	18.60)	339	(69	592)	*			*		
Vitoria	6.11	(0.14	11.72)	352	(72	616)	9.06	(2.70	15.01)	422	(32	786)
Zamora	14.78	(5.72	22.96)	91	(18	158)	*			*		
Zaragoza	3.21	(0.83	5.53)	2142	(438	3745)	*			*		
Spain	6.63	(4.67	8.51)	15,860	(3240	27,734)	13.04	(7.75	18.03)	5731	(436	10,681)

\*Means no effect.



## Disclaimer

This paper reports independent results and research. The views expressed are those of the authors and not necessarily those of the Carlos III Institute of Health.

## References

- AEMA, 2015. El Medio Ambiente En Europa. Estado y Perspectivas 2015. Informe Síntesis <https://doi.org/10.2800/50970>.
- AEMET, d. Agencia Estatal de Meteorología [www.aemet.es](http://www.aemet.es).
- Arroyo, V., Díaz, J., Ortiz, C., Carmona, R., Sáez, M., Linares, C., 2016a. Short term effect of air pollution, noise and heat waves on preterm births in Madrid (Spain). *Environ. Res.* 145, 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.034>.
- Arroyo, V., Díaz, J., Carmona, R., Ortiz, C., Linares, C., 2016b. Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001–2009. *Environ. Pollut.* 218, 1154–1161. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.08.069>.
- Babisch, W., van Kamp, I., 2009. Exposure-response relationship of the association between aircraft noise and the risk of hypertension. *Noise Health* 11 (44), 161–168. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.53363>.
- Baiz, N., Slama, R., Béné, M.-C., et al., 2011. Maternal exposure to air pollution before and during pregnancy related to changes in newborn's cord blood lymphocyte subpopulations. The EDEN study cohort. *BMC Pregnancy Childbirth* 11 (1), 87. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-11-87>.
- Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., et al., 2013. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health* 10 (Suppl. 1), S2. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>.
- Box, G.E.P., Jenkins, G.M., Reinsel, G.C., Ljung, G.M., 2015. *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. 5th edition. Wiley.
- Carmona, R., Díaz, J., Mirón, I.J., Ortiz, C., León, I., Linares, C., 2016. Geographical variation in relative risks associated with cold waves in Spain: the need for a cold wave prevention plan. *Environ. Int.* 88, 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.12.027>.
- Carvalho, M.A., Bernardes, L.S., Hettfleisch, K., et al., 2016. Associations of maternal personal exposure to air pollution on fetal weight and fetoplacental Doppler: a prospective cohort study. *Reprod. Toxicol.* 62, 9–17. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.04.013>.
- Chan, E., Serrano, J., Chen, L., Stieb, D.M., Jerrett, M., Osornio-Vargas, A., 2015. Development of a Canadian socioeconomic status index for the study of health outcomes related to environmental pollution. *BMC Public Health* 15, 714. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-1992-y>.
- Committee Euro-Peristat, 2013. EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. , pp. 1–252. <http://www.europeristat.com/images/doc/Peristat2013V2.pdf>.
- Coste, J., Spira, A., 1991. Proportion of cases attributable to public health: definition(s), estimation(s) and interpretation. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 39 (4), 399–411. <http://eurpub.oxfordjournals.org/content/eurpub/17/2/214.full.pdf>.
- Curran, J., 2014. Exposure to traffic-related air pollution and perinatal health. *Natl Collab Cent Environemental Heal Collab Natl en santé environnementale*, pp. 1–15 (April).
- Delnord, M., Blondel, B., Zeitlin, J., 2015. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 27 (2), 133–142. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000156>.
- Díaz, J., García, R., Ribera, P., et al., 1999. Modeling of air pollution and its relationship with mortality and morbidity in Madrid, Spain. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72 (6), 366–376. <https://doi.org/10.1007/s004200050388>.
- Díaz, J., Carmona, R., Mirón, I.J., Ortiz, C., León, I., Linares, C., 2015. Geographical variation in relative risks associated with heat: update of Spain's Heat Wave Prevention Plan. *Environ. Int.* 85, 273–283. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.022>.
- Díaz, J., Arroyo, V., Ortiz, C., Carmona, R., Linares, C., 2016. Effect of environmental factors on low weight in non-PTBs: a time series analysis. *PLoS One* 11 (10), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164741>.
- Díaz, J., Linares, C., Carmona, R., et al., 2017. Saharan dust intrusions in Spain: health impacts and associated synoptic conditions. *Environ. Res.* 156, 455–467. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.047>.
- Díaz, J., Ortiz, C., Falcón, I., Salvador, C., Linares, C., 2018. Short-term effect of tropospheric ozone on daily mortality in Spain. *Atmos. Environ.* 187, 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2018.05.059>.
- Dibben, C., Clemens, T., 2015. Place of work and residential exposure to ambient air pollution and birth outcomes in Scotland, using geographically fine pollution climate mapping estimates. *Environ. Res.* 140, 535–541. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.05.010>.
- Duncan, G.J., Magnuson, K., 2013. Investing in preschool programs. *J. Econ. Perspect.* 27 (2), 109–132. <https://doi.org/10.1257/jep.27.2.109>.
- Estarlich, M., Ballester, F., Davdand, P., et al., 2016. Exposure to ambient air pollution during pregnancy and preterm birth: a Spanish multicenter birth cohort study. *Environ. Res.* 147, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.037>.
- Ferguson, K.K., McElrath, T.F., Chen, Y.-H., Mukherjee, B., Meeker, J.D., 2014. Longitudinal profiling of inflammatory cytokines and C-reactive protein during uncomplicated and preterm pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 72 (3), 326–336. <https://doi.org/10.1111/aji.12265>.
- Forouzanfar, M.H., Afshin, A., Alexander, L.T., et al., 2016. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 388 (10053), 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
- Gemma, C., Sookoian, S., Alvaríñas, J., et al., 2006. Mitochondrial DNA depletion in small- and large-for-gestational-age newborns. *Obesity (Silver Spring)* 14 (12), 2193–2199. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.257>.
- Goldenberg, R.L., Culhane, J.F., Iams, J.D., Romero, R., 2008. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371 (9606), 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4).
- Grevendonk, L., Janssen, B.G., Vanpoucke, C., et al., 2016. Mitochondrial oxidative DNA damage and exposure to particulate air pollution in mother-newborn pairs. *Environ. Health* 15, 10. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0095-2>.
- Hannam, K., McNamee, R., Baker, P., Sibley, C., Agius, R., 2014. Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique. *Scand. J. Work Environ. Health* 40 (5), 518–530. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3423>.
- Howson, C.P., Kinney, M.V., McDougall, L., Lawn, J.E., 2013. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. *Reprod. Health* 10 (Suppl. 1), S1. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S1>.
- Hu, H., Ha, S., Xu, X., 2017. Ozone and hypertensive disorders of pregnancy in Florida: identifying critical windows of exposure. *Environ. Res.* 153, 120–125. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.12.002>.
- INE, 2018. INE. Instituto Nacional de Estadística. [www.ine.es](http://www.ine.es).
- Katz, P.J., 2013. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 382 (9890), 417–425. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60993-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60993-9).
- Klepac, P., Locatelli, L., Korošec, S., Künzli, N., Kukec, A., 2018. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a comprehensive review and identification of environmental public health challenges. *Environ. Res.* 167, 144–159. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.07.008>.
- Lakshmanan, A., Chiu, Y.H.M., Coull, B.A., et al., 2015. Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and birth weight: modification by sex and maternal pre-pregnancy body mass index. *Environ. Res.* 137. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.10.035>.
- Lamichhane, D.K., Leem, J.-H., Lee, J.-Y., Kim, H.-C., 2015. A meta-analysis of exposure to particulate matter and adverse birth outcomes. *Environ. Health Toxicol.* 30, e2015011. <https://doi.org/10.5620/eh.t.e2015011>.
- Latzin, P., Frey, U., Armann, J., et al., 2011. Exposure to moderate air pollution during late pregnancy and cord blood cytokine secretion in healthy neonates. *PLoS One* 6 (8), e23130. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023130>.
- Laurent, O., Hu, J., Li, L., et al., 2016. A statewide nested case-control study of preterm birth and air pollution by source and composition: California, 2001–2008. *Environ. Health Perspect.* 124 (9), 1479–1486. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510133>.
- Lavigne, E., Yasseen, A.S., Stieb, D.M., et al., 2016. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: differences by maternal comorbidities. *Environ. Res.* 148, 457–466. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.04.026>.
- Lavigne, É., Burnett, R.T., Stieb, D.M., et al., 2018. Fine particulate air pollution and adverse birth outcomes: effect modification by regional nonvolatile oxidative potential. *Environ. Health Perspect.* 126 (7), 077012. <https://doi.org/10.1289/EHP2535>.
- Lee, P.-C., Talbot, E.O., Roberts, J.M., Catov, J.M., Sharma, R.K., Ritz, B., 2011. Particulate air pollution exposure and C-reactive protein during early pregnancy. *Epidemiology* 22 (4), 524–531. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821c6c58>.
- Lee, P.-C., Roberts, J.M., Catov, J.M., Talbot, E.O., Ritz, B., 2013. First trimester exposure to ambient air pollution, pregnancy complications and adverse birth outcomes in Allegheny County, PA. *Matern. Child Health J.* 17 (3), 545–555. <https://doi.org/10.1007/s10995-012-1028-5>.
- Li, N., Xia, T., Nel, A.E., 2008. The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles. *Free Radic. Biol. Med.* 44 (9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.028>.
- Li, S., Guo, Y., Williams, G., 2016. Acute impact of hourly ambient air pollution on preterm birth. *Environ. Health Perspect.* 124 (10), 1623–1629. <https://doi.org/10.1289/EHP200>.
- Linares, C., Carmona, R., Salvador, P., Díaz, J., 2017. Impact on mortality of biomass combustion from wildfires in Spain: a regional analysis. *Sci. Total Environ.* 622–623, 547–555. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.321>.
- Linares, C., Falcón, I., Ortiz, C., Díaz, J., 2018. An approach estimating the short-term effect of NO2 on daily mortality in Spanish cities. *Environ. Int.* 116, 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.002>.
- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., et al., 2015. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 385 (9966), 430–440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6).
- Llano Ortiz, J.C., 2017. EL ESTADO DE LA POBREZA. 7º Informe [http://www.eapn.es/estadodepobreza/ARCHIVO/documentos/Informe\\_AROPE\\_2017.pdf](http://www.eapn.es/estadodepobreza/ARCHIVO/documentos/Informe_AROPE_2017.pdf).
- Macfarlane, A.J., Blondel, B., Mohangoo, A.D., et al., 2016. Wide differences in mode of delivery within Europe: risk-stratified analyses of aggregated routine data from the Euro-Peristat study. *BJOG* 123 (4), 559–568. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13284>.
- MAGRAMA. Ministry of Agriculture & Environment (Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente/MAGRAMA), d. <http://www.mapama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/calidad-del-aire/visor/default.aspx>.
- Malley, C.S., Kuylenstierna, J.C.I., Vallack, H.W., Henze, D.K., Blencowe, H., Ashmore, M.R., 2017. Preterm birth associated with maternal fine particulate matter exposure: a global, regional and national assessment. *Environ. Int.* 101, 173–182. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.023>.

- Martinelli, N., Girelli, D., Cigolini, D., et al., 2012. Access rate to the emergency department for venous thromboembolism in relationship with coarse and fine particulate matter air pollution. *PLoS One* 7 (4), e34831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034831>.
- Martinelli, N., Olivieri, O., Girelli, D., 2013. Air particulate matter and cardiovascular disease: a narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 24 (4), 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.04.001>.
- Melrose, J., Perroy, R., Careas, S., 2015. Análisis de la calidad del aire en España. *Statew Agric Use Baseline* 2015, p. 1 <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Møller, P., Danielsen, P.H., Karottki, D.G., et al., 2014. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 762, 133–166. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2014.09.001>.
- Moore, K.L., Persaud, T.V.N., Torchia, M.G., 2013. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 9ª edición. Elsevier.
- MSSSI, 2017. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2016. , p. 329. [https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe\\_Anual\\_SNS\\_2016\\_general.pdf](https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2016/Informe_Anual_SNS_2016_general.pdf).
- Nachman, R.M., Mao, G., Zhang, X., et al., 2016. Intrauterine inflammation and maternal exposure to ambient PM<sub>2.5</sub> during preconception and specific periods of pregnancy: the Boston birth cohort. *Environ. Health Perspect.* 124 (10), 1608–1615. <https://doi.org/10.1289/EHP243>.
- Nathan, C., Sporn, M., 1991. Cytokines in context. *J. Cell Biol.* 113 (5), 981–986. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2040651>.
- OECD, 2014. Geographic Variations in Health Care. <https://doi.org/10.1787/9789264216594-en>.
- OECD, 2015. Health at a Glance 2015. OECD Publishing [https://doi.org/10.1787/health\\_glance-2015-en](https://doi.org/10.1787/health_glance-2015-en).
- OECD, 2018. OECD health statistics 2018. <http://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm>.
- Ortiz, C., Linares, C., Carmona, R., Díaz, J., 2017. Evaluation of short-term mortality attributable to particulate matter pollution in Spain. *Environ. Pollut.* 224, 541–551. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.02.037>.
- Padula, A.M., Mortimer, K.M., Tager, I.B., et al., 2014. Traffic-related air pollution and risk of preterm birth in the San Joaquin Valley of California. *Ann. Epidemiol.* 24 (12), 888–895.e4. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.10.004>.
- Park, S.K., O'Neill, M.S., Vokonas, P.S., Sparrow, D., Schwartz, J., 2005. Effects of air pollution on heart rate variability: the VA normative aging study. *Environ. Health Perspect.* 113 (3), 304–309. <https://doi.org/10.1289/ehp.7447>.
- Qian, Z., Liang, S., Yang, S., et al., 2016. Ambient air pollution and preterm birth: a prospective birth cohort study in Wuhan, China. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 219 (2), 195–203. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.11.003>.
- Querol, Xavier, Viana, Mar, Moreno, Teresa, Alastuey, A., 2012. *Bases Científico-Técnicas Para Un Plan Nacional de Mejora de La Calidad Del Aire*. Infomres CSIC, Madrid.
- Rappazzo, K.M., Daniels, J.L., Messer, L.C., Poole, C., Lobdell, D.T., 2014. Exposure to fine particulate matter during pregnancy and risk of preterm birth among women in New Jersey, Ohio, and Pennsylvania, 2000–2005. *Environ. Health Perspect.* 122 (9), 992–997. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307456>.
- Recio, A., Linares, C., Banegas, J.R., Díaz, J., 2016. Road traffic noise effects on cardiovascular, respiratory, and metabolic health: an integrative model of biological mechanisms. *Environ. Res.* 146, 359–370. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.036>.
- Redman, C.W., Sacks, G.P., Sargent, I.L., 1999. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180 (2 Pt 1), 499–506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9988826>.
- Saez, M., Pérez-Hoyos, S., Tobias, A., Saurina, C., Barceló, M.A., Ballester, F., 1999. Time series methods in epidemiological studies on air pollution. *Rev. Esp. Salud Publica* 73 (2), 133–143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10410597>.
- Smith, M., Tourigny, M.R., Noakes, P., Thornton, C.A., Tulic, M.K., Prescott, S.L., 2008. Children with egg allergy have evidence of reduced neonatal CD4(+)CD25(+)CD127(lo/-) regulatory T cell function. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121 (6), 1460–1466. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.025> (1466.e1–7).
- Sood, R., Zehnder, J.L., Druzin, M.L., Brown, P.O., 2006. Gene expression patterns in human placenta. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103 (14), 5478–5483. <https://doi.org/10.1073/pnas.0508035103>.
- Sterne, J.A.C., 2009. *Meta-Analysis in Stata: An Updated Collection from the Stata Journal*. Stata Press.
- Stieb, D.M., Chen, L., Eshoul, M., Judek, S., 2012. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Res.* 117, 100–111. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.05.007>.
- Sun, X., Luo, X., Zhao, C., et al., 2015. The association between fine particulate matter exposure during pregnancy and preterm birth: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 15, 300. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0738-2>.
- Tjoa, M.L., van Vugt, J.M.G., Go, A.T.J.J., Blankenstein, M.A., Oudejans, C.B.M., van Wijk, I.J., 2003. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J. Reprod. Immunol.* 59 (1), 29–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12892901>.
- Tobias, A., Díaz, J., Saez, M., Alberdi, J.C., 2001. Use of Poisson regression and Box-Jenkins models to evaluate the short-term effects of environmental noise levels on daily emergency admissions in Madrid, Spain. *Eur. J. Epidemiol.* 17 (8), 765–771. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12086095>.
- Trasande, L., Malecha, P., Attina, T.M., 2016. Particulate matter exposure and preterm birth: estimates of U.S. attributable burden and economic costs. *Environ. Health Perspect.* 124 (12), 1913–1918. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510810>.
- van den Hooven, E.H., Pierik, F.H., de Kluizenaar, Y., et al., 2012a. Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the Generation R Study. *Environ. Health Perspect.* 120 (12), 1753–1759. <https://doi.org/10.1289/ehp.1204918>.
- van den Hooven, E.H., de Kluizenaar, Y., Pierik, F.H., et al., 2012b. Chronic air pollution exposure during pregnancy and maternal and fetal C-reactive protein levels: the Generation R Study. *Environ. Health Perspect.* 120 (5), 746–751. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104345>.
- Vrijheid, M., Martinez, D., Manzanares, S., et al., 2011. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 119 (5), 598–606. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002946>.
- WHO, 2015. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. WHO Recomm Interv to Improv Preterm Birth Outcomes , p. 98. [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/preterm-birth-guideline/en/%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447264%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447264](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447264%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447264).
- WHO, 2018. Global Health Observatory data repository. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.CM1002015REG6-CH10?lang=en>.
- Zhao, N., Qiu, J., Zhang, Y., et al., 2015. Ambient air pollutant PM<sub>10</sub> and risk of preterm birth in Lanzhou, China. *Environ. Int.* 76, 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.12.009>.
- Zhu, M., Ren, Z., Possomato-Vieira, J.S., Khalil, R.A., 2016. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy. *Am. J. Phys. Regul. Integr. Comp. Phys.* 311 (3), R505–R521. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00137.2016>.